

**ZENTRALNERVÖSER UND PERIPHERER
KATECHOLAMINSTOFFWECHSEL
MÄNNLICHER TUPAJAS (*Tupaia belangeri*)
UNTER KONTROLL - UND SOZIOPSYCHISCHEN
STRESSBEDINGUNGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Eberhard Fuchs
aus München

1977

**ZENTRALNERVÖSER UND PERIPHERER
KATECHOLAMINSTOFFWECHSEL
MÄNNLICHER TUPAJAS (*Tupaia belangeri*)
UNTER KONTROLL- UND SOZIOPSYCHISCHEN
STRESSBEDINGUNGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Biologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Eberhard Fuchs
aus München

ZENTRALNERVEN UND PERIPHERER
KATECHOLAMINOSTOFFWECHSEL
MÄNNLICHER TYPUS (Tupak-Belegter)
UNTER KONTROLL- UND SOZIOPSYCHISCHEN
STRESSBEDINGUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München



- vorgelegt von
Eduard Fuchs
aus München
1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Autrum
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Linzen
- Tag der mündlichen Prüfung: 22. 12. 1977

Meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. H. Autrum, Zoologisches Institut der Universität München, danke ich herzlich für das überlassene Thema sowie für seine ständige Unterstützung und sein Interesse am Fortgang der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. D. v. Holst, Universität Bayreuth, und Herrn Priv. Doz. Dr. A. Raab, Zoologisches Institut der Universität München, für ihren freundschaftlichen Beistand, ihre Hilfe und ihre anregenden Diskussionen bei der Ausarbeitung.

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG.....	1
B. MATERIAL UND METHODEN	
1. Versuchstiere und ihre Haltung.....	4
2. Versuchsbeschreibung.....	4
3. Chemikalien.....	5
4. Präparation der Tiere.....	7
5. Chemische Bestimmung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite aus Hirngewebe, Nieren, Nebennieren und Blut.....	8
6. Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	10
7. Berechnung der Ergebnisse.....	10
C. ERGEBNISSE	
I. Methode.....	13
II. Gewichte und klinische Parameter aus dem Blut	
1. Körpergewichte nach Belastung.....	16
2. Gewichte der einzelnen Hirnteile.....	20
3. Organgewichte.....	20
4. Klinische Parameter aus dem Blut.....	20
III. Änderungen der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Meta- bolite unter Belastung	
1. Zentralnervöse Daten	
a. H^3 -Tyrosin.....	21
b. H^3 -DOPA.....	21
c. Dopaminerges Weg.....	21
d. Noradrenerger Weg.....	23
2. Periphere Daten	
a. Blut.....	24
b. Nieren.....	24
c. Nebennieren.....	24

D. DISKUSSION

I. Diskussion der einzelnen Befunde über die Änderungen der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite unter Belastung

1. Zentralnervöse Vorgänge

a. H^3 -Tyrosin.....	26
b. H^3 -DOPA.....	27
c. Dopaminerger Weg.....	28
d. Noradrenerger Weg.....	33

2. Periphere Vorgänge

a. Blut.....	37
b. Nebennieren.....	39

II. Deutung der Veränderungen..... 41

E. TABELLEN..... 47

F. ZUSAMMENFASSUNG..... 76

G. LITERATUR..... 79

H. ANHANG

I. Verwendete Abkürzungen..... 88

II. Stoffwechselschema..... 89

III. Mengenmäßige Verteilung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und einiger Metabolite im ZNS von Säugetieren..... 90

A. EINLEITUNG

Wird eine Katze mit einem Hund konfrontiert, so zeigt sie nicht nur alle äußeren Anzeichen von "Angst", sondern reagiert auch mit einer erhöhten Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark, wie es CANNON bereits 1914 in seinen klassischen Versuchen dargestellt hat. Seit dieser Zeit konnte in einer großen Anzahl von Untersuchungen gezeigt werden, daß bei Säugetieren die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin in der Peripherie und im Gehirn eine wichtige Rolle bei der Reaktion auf physische und psychische Belastung spielen¹. So ist im Nebennierenmark sowohl die Aktivität der Enzyme, die die Synthese der Katecholamine regeln, als auch die Konzentration der Amine bei verschiedenen Belastungen erhöht (Zusammenfassung: Selye, 1976).

Während die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin in der Peripherie eine Hormonwirkung haben, dienen auf jeden Fall Noradrenalin und Dopamin im ZNS als Überträgerstoffe (Transmitter) zwischen Neuronen. Dabei ist der Umsatz ("turnover") der Transmitter und die Aktivität der sie synthetisierenden Enzyme von der elektrischen Aktivität der Neurone abhängig (Zusammenfassung: Stone, 1975). Länger andauernde Änderungen in der elektrischen Aktivität der Neurone lassen sich somit entweder über Änderung der Enzymaktivitäten oder des Transmitterstoffwechsels bestimmen.

Seit etwas mehr als einem Jahrzehnt wird der Katecholaminstoffwechsel im ZNS hauptsächlich bei Laborratten und -mäusen unter den verschiedensten Belastungsformen intensiv untersucht (Zusammenfassung: Stone, 1975). Insgesamt deuten die meisten Befunde auf eine erhöhte Aktivität der katecholaminergen Neurone im ZNS bei Belastung, doch ist diese Annahme keineswegs in allen Fällen schlüssig: So ist z.B. trotz erhöhter Katecholaminkonzentrationen die Aktivität der Tyrosinhydroxylase in vielen Fällen nicht erhöht (Zusammenfassung: Raab und Storz, 1976). Zudem sind die Ergebnisse über das Auftreten der verschiedenen Metabolite und

1. Zusammenfassungen: Blaschko und Muscholl, 1972; Usdin und Snyder, 1973; Frankenhaeuser, 1975; Friedhoff, 1975; Selye, 1976; Usdin et al., 1976

deren Aussagekraft bei der Bewertung von Stoffwechselintensitäten sehr widersprüchlich, da bisher nicht geklärt ist, welcher Metabolit oder ob überhaupt einer allein den Stoffwechsel des Noradrenalins bzw. Dopamins im ZNS am besten widerspiegelt (Zusammenfassung: Stone, 1975; Westerink und Korf, 1976a).

Die widersprüchlichen Befunde können verschiedene Ursachen haben:

1. Verwendung unterschiedlicher Versuchstiere und ihre oft nicht definierte Haltung: Genetisch bedingte Unterschiede in den Aktivitäten katecholamin-synthetisierender Enzyme in ZNS und Peripherie haben möglicherweise großen Einfluß auf das beobachtbare Verhalten, sowie Reaktivität und Belastbarkeit von Säugetieren². So sind die an "Mäusen" oder "Ratten" gewonnenen Ergebnisse in ihrer Qualität stark vom verwendeten Stamm und dem Alter der Versuchstiere abhängig und können nicht ohne weiteres auf andere Stämme übertragen werden (Yamabe et al., 1973; Nagaoka u. Lovenberg, 1977). Auch die Art der Haltung bestimmt maßgeblich den physiologischen Zustand des Versuchstieres. So ist für den Vergleich und die Bewertung von zwei neurochemischen Arbeiten wichtig zu wissen, ob und wie lange z.B. männliche Mäuse eines Stammes vor Versuchsbeginn einzeln oder in Gruppen gehalten worden sind. Denn gerade bei Mäusen hat die Gruppengröße sowohl Einfluß auf den zentralnervösen Umsatz von Transmittern (Katecholamine, Serotonin) als auch auf periphere Daten und das Verhalten (Zusammenfassungen für Mäuse: Frank und Raab, 1975; Raab und Deisz, 1975).

2. Unterschiedliche Dauer, Art und Intensität der Belastung:

Untersuchungen über akute und chronische Belastungen sind im allgemeinen nicht miteinander vergleichbar. Bei chronischen Belastungen erschweren unterschiedliche Belastungsformen mit verschiedenen Intensitäten den Vergleich. Zusätzlich scheint dazu die Kontrollmöglichkeit des Versuchstieres über den Stressor einen wichtigen Einfluß auf das Ergebnis zu haben (Weiss et al., 1970; s.a.S.43).

2. Mass, 1963; Eleftheriou, 1971; Ciaranello et al., 1972 a; b; Tiplady et al., 1976

3. Unterschiedliche Gehirnpräparation: Bei den meisten älteren Arbeiten wurde der Katecholaminstoffwechsel entweder im Gesamthirn oder in wegen ihrer Größe funktionell nur schwer zuordbaren Hirnteilen untersucht. Ergebnisse solcher Arbeiten sind nur von beschränkter Aussagekraft, weil regionale Stoffwechselunterschiede nicht erfaßt werden.

Da in den meisten Fällen diese störenden Einflüsse weder kontrolliert noch zur Kenntnis genommen wurden, sind Untersuchungen über die Auswirkung belastender Situationen auf den Gehalt und Stoffwechsel der Katecholamine im ZNS von Säugetieren im allgemeinen nur mit Einschränkungen direkt vergleichbar.

Im Rahmen von Untersuchungen über das Sozialverhalten bei Tupaia belangeri beschäftigen wir uns auch mit den Auswirkungen chronischer soziopsychisch belastender Situationen auf verschiedene Körperfunktionen (Zusammenfassung: v. Holst, 1977). Dabei wird zwischen zwei Tupajas durch mindestens einen Kampf eine Dominanzbeziehung festgelegt und anschließend das unterlegene Tier dem ständigen Anblick des überlegenen Artgenossen ausgesetzt. Für das unterlegene Tier stellt diese Situation eine konstante soziopsychische Belastung dar, die zu schwersten Schädigungen führen kann (Einzelheiten: s. v. Holst, 1977). Das Ausmaß der Schäden hängt hierbei nicht von der physischen Anstrengung beim Kampf ab, sondern beruht auf der individuellen unterschiedlichen zentralnervösen Interpretation der belastenden Situation durch das unterlegene Tier.

Um einen Einblick in die Physiologie solcher zentralnervöser An(?)passungsreaktionen bei Tupajas zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Katecholaminstoffwechsel in verschiedenen - weitgehend funktionell definierten - Hirnteilen gemessen. Wegen der oben angeführten Unklarheiten über die "Hauptmetaboliten" des Katecholaminstoffwechsels war es notwendig, alle faßbaren Metabolite zu bestimmen. Weiterhin wurde versucht, Verbindungen zwischen zentralnervösen und peripheren Vorgängen herzustellen. Dazu wurden sowohl der Gehalt der Katecholamine und ihrer Metabolite in Blut, Niere und Nebenniere als auch klinische Parameter aus dem Blut sowie die Gewichte verschiedener Organe erfaßt.

B. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchstiere und ihre Haltung

Die Versuche wurden mit männlichen Tupaia belangeri durchgeführt, die wir als adulte Wildfänge aus Thailand erhielten. Alle Tiere wurden mindestens drei Monate bei uns einzeln gehalten, um Nachwirkungen von Fang, Transport, Eingewöhnung und Umsetzen innerhalb des Laborbereiches auszuschließen. Für die Versuche wurden nur Tiere herangezogen, deren Gewicht mindestens seit sechs Wochen vor Versuchsbeginn weitgehend konstant war (Abweichung $\pm 3\%$). Das mittlere Körpergewicht der Versuchstiere war $191,8 \pm 22,1$ g (Tab. 1). Die Tiere lebten in einem künstlichen Tag-Nachtwechsel von 12:12 Stunden. Die Hellphase begann um 10⁰⁰ Uhr. Futter (Tupaja-Diät von Altromin) und Wasser waren ad libitum vorhanden.

2. Versuchsbeschreibung

Die Versuche zur soziopsychischen Belastung von Tupajas wurden in der von RAAB (1971) und v.HOLST (1972) beschriebenen Art durchgeführt. Der Versuchsraum war optisch und akustisch weitgehend von den übrigen Halterungsräumen isoliert. In ihm befand sich ein Käfig mit 100x100cm Grundfläche und 50 cm Höhe, der durch eine vertikale Drahtwand halbiert werden konnte. Dieser Experimentierkäfig wurde dauernd von einem männlichen Tupaja ("trainierter Kämpfer") bewohnt. Zu diesem gab man einen fremden männlichen Artgenossen, der sofort angegriffen und innerhalb von 2-3 Minuten unterworfen wurde. Danach wurden die Tiere durch die vertikale Drahtwand getrennt, so daß der Unterworfene den Sieger immer sehen konnte, vor seinen Attacken aber geschützt war. Jeden Tag, über 3 Tage hin, wurde der Kampf und die Unterwerfung zwischen beiden Tieren wiederholt. Die so gestressten Tiere wurden am Morgen des vierten Tages getötet (s. S. 7).

Auf die Problematik sowohl bei der Verwendung des Begriffs "Stress" als auch des Selye'schen Stresskonzepts - besonders die Unspezifität bei der Stressreaktion - soll hier nicht eingegangen werden, da das den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde. Eine Zusammenfassung zu diesem Problemkreis bietet v. HOLST (1977). In den folgenden Ausführungen bezeichnet der Terminus "Stress" immer den Zustand des Organismus bei der Einwirkung eines schädigenden Reizes ("Stressor"), wobei dieser von Artgenossen ausgeht.

3. Chemikalien*

Markierte Verbindungen

L-[Ring-2,6- H^3 (N)]-Tyrosin (50 μ Ci/mmol), L-3,4[H^3 (G)]-Dihydroxyphenylalanin (5 μ Ci/mmol), 3,4[H^3 (G)]-Dihydroxyäthylamin (Dopamin) (2 μ Ci/mmol), L-[7- H^3 (N)]-Noradrenalin (1 μ Ci/mmol) und DL-[7- H^3 (N)]-Normetanephrin (2 μ Ci/mmol). Alle Verbindungen von NEN-Chemicals, Dreieichenhain. C^{14} -markierte Verbindungen von HVA, VMA und MHPG mit unbekannter Herkunft und spezifischer Aktivität erhielt ich in der Nervenlinik der Universität München.

Unmarkierte Referenzsubstanzen

3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (LAB) (DOPA), L-Noradrenalin-L-tartrat (NE), L-Tyrosin (LAB) (TY), (Merck AG, Darmstadt). L-Adrenalin (AD), 3,4-Dihydroxyphenyläthylamin·HCL (DA), DL-3,4-Dihydroxy-mandelsäure (DHMA), DL-3,4-Dihydroxyphenylglykol (DHPG), 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC), 3-Methoxy-4-hydroxyphenylelessigsäure (HVA), DL-Metanephrin·HCL (MN), 3-Methoxytyramin·HCL (MT), DL-Normetanephrin·HCL (NM), bis(3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol)·Piperazinsalz (MHPG), DL-3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (VMA). Alle Verbindungen von Sigma, Ottobrunn.

Dünnschichtplatten

Es wurden Cellulose DC-Fertigplatten (Merck AG, Darmstadt, Nr. 5716) 20x20cm, Schichtdicke 0,1mm verwendet.

Antioxidantien

2,6-Di-tert-butyl-p-kresol (BHT) von Sigma, Ottobrunn.
Ascorbinsäure, EDTA und Mercaptoäthanol von Merck AG, Darmstadt.

*Verwendete Abkürzungen und Stoffwechselschema s. Anhang

Lösungsmittel und Lösungen

Alle verwendeten Lösungsmittel und Lösungen waren von p.a. Qualität. Äthanol, Ameisensäure, Butanol, Chloroform, Essigsäure und Salzsäure von Merck AG, Darmstadt.

Sprühreagentien

Diazotiertes p-Nitroanilin (DPNA) wurde folgendermaßen hergestellt:

α. Nach dem Lösen von 0,25g p-Nitroanilin (Merck AG, Darmstadt) in 2ml konz. HCl wurde mit Wasser auf 100ml aufgefüllt.

β. 0,2g NaNO_2 (Merck AG, Darmstadt) in 100ml Wasser gelöst und

γ. 20g K_2CO_3 (Merck AG, Darmstadt) in 200ml Wasser gelöst.

Je ein Volumenteil von α und β wurde in ein Glas gegeben und in die Kälte gestellt. Nach 10 Minuten wurden zwei Volumenteile von γ zugemischt und die Sprühlösung sofort verwendet (Fleming und Clark, 1970). Ninhydrin (Merck AG, Darmstadt) wurde als fertiges Sprühreagenz aus der Treibflasche verwendet.

Scintillationslösungen

An Scintillationslösungen wurden verwendet:

Unisolve (Zinsser, Frankfurt), Scintigel (Roth, Karlsruhe), Bray'sche Lösung (Bray, 1960) und eine Lösung, die nach einer Angabe von M.

HILFENHAUS* leicht modifiziert wurde. Sie setzte sich zusammen aus:

10g 2,5-Diphenyloxazol (PPO) (Merck AG, Darmstadt) und 0,25g 1,4-bis-5-Phenyloxazol-2-benzol (POPOP) (Merck AG, Darmstadt), gelöst in 0,5 l Triton-X-100 (Roth) und 2 l Toluol tech. (Roth).

Weitere Chemikalien

"Trennmittel Merck" und Natriumbisulfit p.a. (Merck AG, Darmstadt).

* Pers. Mitt. von Dr. M. Hilfenhaus, Med. Hochschule Hannover, Inst. für Pharmakologie

4. Präparation der Tiere

Um 7⁰⁰ Uhr wurde jedes Versuchstier in seinem Schlafkasten in den Operationsraum getragen, leicht mit Narkoseäther (Hoechst) betäubt und erhielt intracardial 0,5 mCi H³-Tyrosin in 0,1ml physiologischer Kochsalzlösung. Die Zeit vom Betreten des Tierraumes bis zum Ende der Injektion lag immer unter fünf Minuten.

Anschließend wurde das Tier gewogen und im Schlafkasten zu seinem Wohnkäfig gebracht. Zu diesem Zeitpunkt war das Tier bereits nicht mehr in Narkose.

20 Minuten nach Ende der Injektion wurde das Tier durch einen Halschnitt getötet. Von dem Blut wurden einmal 3-4ml in gekühlten Zentrifugengläsern mit 0,6g Natriumbisulfit aufgefangen und sofort in einer Kühlzentrifuge 20 min bei 3000 upm mit "Trennmittel Merck" zentrifugiert. Weiter wurden etwa 1,5ml Blut aufgefangen, zentrifugiert und bis zur Bestimmung verschiedener klinischer Parameter im Labor von Prof. v.HOLST bei -20°C gelagert.

Anschließend wurde das Gehirn aus der Schädelkapsel entfernt und in einem Gemisch aus n-Butanol/Trockeneis tiefgefroren. Die Zeit vom Töten des Tieres bis zum Einfrieren des Gehirnes lag immer unter 2 Minuten. Gleichzeitig wurden die linke Nebenniere und Niere herauspräpariert, von Fett und Bindegewebe befreit, gewogen und in n-Butanol/Trockeneis tiefgefroren*.

Anschließend wurden folgende Organe herauspräpariert, gewogen und in Bouin fixiert: Herz, Prostata, Samenblasen, Hoden, Nebenhoden, Analdrüsen, rechte Nebenniere, rechte Niere und Milz.

Präparation der Gehirne

In einer Kühlkammer wurde das tiefgefrorene Gehirn aus dem n-Butanol/Trockeneisgemisch genommen und bei 4°C langsam angetaut. Nach der Entfernung der Hirnhäute wurde es in folgende Teile präpariert und gewogen (Einzelheiten s. Raab, 1971):

* Herrn H. Kolb danke ich für die Hilfe bei der Präparation

Amygdala (AMY), basales Vorderhirn (BAS), Cerebellum (CE), Cortex (CO), frontaler Cortex (FCO), Hippocampus (HIP), Hypothalamus (HTH), Lamina tecti (LT), Mesencephalon (ME), Septum (SEP) und Thalamus (TH).

5. Chemische Bestimmung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite aus Hirngewebe, Nieren, Nebennieren und Blut

Zur Extraktion der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite wurden die einzelnen Hirnteile eines jeden Tieres sowie die linke Nebenniere in der Kühlkammer in einem Glashomogenisator mit Teflonstempel in 1ml 1N essigsauerm Äthanol (konz. Essigsäure in Äthanol) mit 0,005% BHT als Antioxidanz (Extraktionslösung) homogenisiert (Wren und Szczepanowska, 1964).

BHT erwies sich in Vorversuchen mit verschiedenen Antioxidantien als am besten geeignet. Es beeinflusst im Gegensatz zu Ascorbinsäure, EDTA oder Mercaptoäthanol auch bei höheren Konzentrationen nicht die Trenneigenschaften des verwendeten DC-Systems (s.S. 9).

Die Niere wurde zuerst mit 2ml Extraktionslösung im Ultraturrax zerkleinert und anschließend homogenisiert. Das Homogenat und 1ml (bzw. 2ml bei Nieren) Nachspülflüssigkeit wurden bei -5°C und 11000g 30 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein Reagenzglas dekantiert, der Rückstand wurde in 1ml (bzw. 2ml bei Nieren) Extraktionslösung aufgenommen, nochmals zentrifugiert und der Überstand zum ersten dazugegeben. Die vereinigten Überstände jeder Probe wurden dann bei einer Wasserbadtemperatur von 35°C unter einem kontinuierlichen Stickstoffstrom bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 2ml 2N HCl aufgenommen und die Proben 30 Minuten in ein Wasserbad von 60°C gebracht.

Die Metabolite des Noradrenalins und Dopamins treten größtenteils als Konjugate der Schwefelsäure auf³. Zur Spaltung dieser Konjugate wird gewöhnlich β -Glucuronidase eingesetzt. Diese enzymatische Spaltung benötigt in der Regel 18 Stunden. Zur Verkürzung der Aufarbeitung wurde die "Saure Spaltung" der Konjugate angewandt (Gordon et al., 1976). Die so erhaltenen Mengen von DHMA, DHPG, DOPAC, HVA, MHPG und VMA umfassen die freien und gebundenen Anteile.

3. Mannarino et al., 1963; Schanberg et al., 1968 a,b; Sudgen und Eccleston, 1971; Gordon et al., 1976; Swahn und Wiesel, 1976

Danach wurden die Proben in einem Butanol/Trockeneisgemisch abgekühlt und bei -30°C in der Tiefkühltruhe gelagert. Nach etwa einer Stunde war ein Niederschlag entstanden, der nach den oben angegebenen Bedingungen abzentrifugiert wurde. Die dekantierten Überstände wurden mit je 5ml kalter "Folch-Lösung" (Chloroform-Methanol 2:1, 0,005% mit BHT; nach Stahl, 1967) jeweils 2 Minuten geschüttelt und in der Kälte kurz abzentrifugiert. Diese Extraktion wurde so lange ausgeführt, bis die Trennschicht zwischen der organischen und der wässrigen-methanolischen Phase nach der Kältezentrifugation klar war (mindestens dreimal). Anschließend wurden die Proben gefriergetrocknet. Die Rückstände wurden in 400 μl 0,01N salzsaurem Äthanol (konz. Salzsäure in Äthanol) mit 0,005% BHT aufgenommen, kurz abzentrifugiert, dekantiert und über Nacht bei -30°C gelagert. Am nächsten Morgen wurde der über Nacht entstandene Niederschlag in der Kälte abzentrifugiert, die Überstände dekantiert und unter Stickstoffstrom zur Trockne eingeengt. Jede einzelne Probe wurde in 50 μl 0,01N salzsaurem Äthanol mit 0,005% BHT aufgenommen, das mit folgenden Mengen an Reinsubstanzen versehen war:

DOPA, MN, NM, VMA je 0,48 μg

DHMA, HVA, MHPG, MT je 0,96 μg

AD, DA, DHPG, NE, TY je 1,92 μg

Anschließend wurden die Proben 2min geschüttelt und abzentrifugiert. Ein Aliquot des Überstandes kam in ein Scintillationsgefäß, der Rest wurde unter Stickstoffstrom auf eine von unten mit Warmluft angeblasene DC-Platte aufgetragen. Das Aliquot wurde später mit 0,5ml Wasser und 10ml Scintillatorlösung ($\frac{1}{5}$ Triton, s.u.) versetzt und zweimal 10min im Scintillationszähler (Nuclear Chicago, Mark II) gezählt.

Die zweidimensionale dünn-schichtchromatographische Auftrennung erfolgte in Glastanks. In der ersten Dimension war das Laufmittel n-Butanol/Methanol/1N Ameisensäure (3:1:1), in der zweiten war das Laufmittel Chloroform/Methanol/1N wässrige Ammoniaklösung (12:7:1), jeweils mit 0,005% BHT.

Die Chromatogramme wurden durch Ansprühen mit der DPNA-Lösung entwickelt. Dabei gaben die Referenzstandards charakteristische Farben (Einzelheiten s. Fleming und Clark, 1970). Eine bessere Anfärbung des

Tyrosins war zu erhalten, wenn vor dem Sprühen mit DPNA die Plattengengend, in der das Tyrosin lag, kurz mit Ninhydrin angesprüht wurde. Die einzelnen Flecken, der Startfleck, zwei Leerwerte sowie ein Ausschnitt von jeder Front wurden mit einem hierzu entwickelten Schaber (Abb. 1b) von der Platte abgekratzt. Dazu wurde die DC-Platte in einen speziellen Plattenhalter gelegt (Abb. 1a). Das Plattenmaterial jedes Flecks fiel in ein mit 0,5ml Wasser gefülltes Plastikzählgefäß, wurde 30min bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend mit 10ml kalter Scintillationslösung ($\frac{1}{5}$ Triton) versetzt. Die Gefäße wurden dann verschlossen, kräftig geschüttelt, 15min im Scintillationszähler vorgekühlt und bei 4°C zweimal 10min gezählt.

Aufarbeitung des Blutes

Nach dem Zentrifugieren wurde das Serum abpipettiert, seine Menge bestimmt und gefrieretrocknet. Die Rückstände wurden zweimal mit je 1ml Extraktionslösung aufgenommen und dann wie die Gehirnteile weiterbehandelt.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Untersuchungen (Student-t-Test) wurde auf einer Diehl-AlphaTronic mit einem werkseitig gelieferten Programm durchgeführt.

Wie sich bei der Auswertung zeigte, kann man nicht davon ausgehen, daß das Probenmaterial unbedingt normalverteilt ist; die Anwendung des t-Tests wäre in diesem Fall also problematisch. Findet man jedoch zwischen zwei Stichproben signifikante Unterschiede beim t-Test, so gelten diese Unterschiede erst recht für nicht-normalverteilte Stichproben, da bei diesen die Varianz größer ist. Zeigen sich jedoch beim Vergleich zweier Stichproben keine signifikanten Unterschiede mit dem t-Test, so kann man daraus nicht auf eine Gleichheit der beiden Proben schließen.

7. Berechnung der Ergebnisse

a) Die cpm des Aliquots einer Probe wurden auf dpm umgerechnet. Daraus wurde über das auf die Platte aufgetragene Probenvolumen die eingesetzte Aktivität in dpm berechnet.

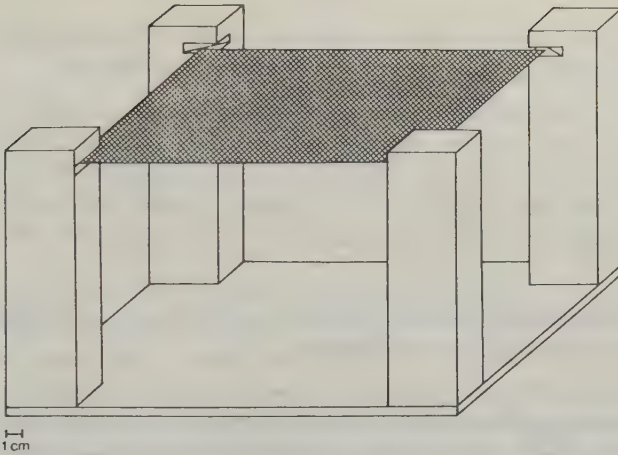


Abb. 1a. DC-Plattenhalter aus PVC. Die DC-Platte  wird von oben in den Halter eingelegt, die Schicht zeigt nach unten

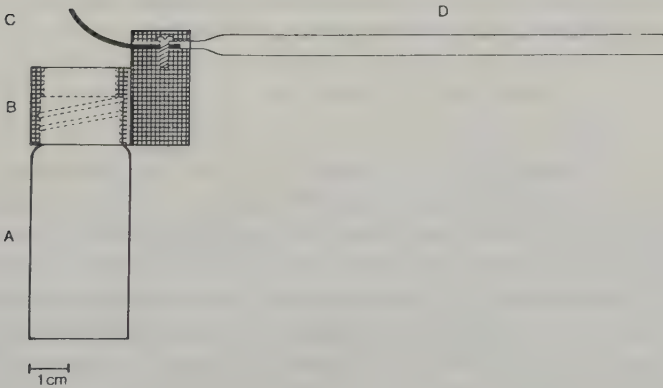


Abb. 1b. Schaber (im Längsschnitt), wenn die DC-Platte in die Halterung (Abb.1a) eingelegt ist, können mit dem Schaber die einzelnen Flecken von der Platte ohne Verlust direkt in das Zählgefäß übergeführt werden
A: Zählgefäß; B: Schraubgewinde; C: verstellbare angeschliffene Klinge (aus Uhrfeder); D: Griff

b) Die cpm jedes von der Platte abgekratzten Fleckes wurden umgerechnet und aus beiden Zählwerten pro Fleck der Mittelwert gebildet.

c) Aus den so erhaltenen mittleren dpm aller abgekratzten Flecken einer Platte wurde die Summe gebildet und daraus mit Hilfe der eingesetzten Aktivität (s. unter a) die wiedergefundene Aktivität berechnet. Sie war in allen Fällen besser als 90%. Um die einzelnen Platten miteinander vergleichen zu können, wurden die einzelnen Werte auf 100% korrigiert.

d) Von den korrigierten dpm der einzelnen Substanzen wurde anschließend der mittlere Leerwert der Platte abgezogen.

e) Jeder Substanzwert wurde sodann auf 100mg eingesetztes Gewebe bzw. 0,1ml Serum bezogen und aus den erhaltenen Werten die Summe gebildet. Bei den Nebennieren wurde jeweils auf das einzelne Organ bezogen.

f) Die dpm des 2,6- H^3 -Tyrosin wurden als Prozent der in e) ermittelten Summe ausgedrückt.

g) Die dpm der restlichen 2,6- H^3 -Verbindungen wurden als Prozent der dpm des vorhandenen 2,6- H^3 -Tyrosins ausgedrückt.

Alle angegebenen Werte über den Stoffwechsel der Katecholamine ihrer Vorstufen und Metabolite sind folglich relative Werte.

C. ERGEBNISSE

I. Methode

Die gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite aus biologischem Material (z.B. Fluorometrie, Gaschromatographie, Radioimmunoassay) waren in der vorliegenden Arbeit nicht anzuwenden. Mit den Methoden können gewöhnlich nur einer oder wenige Bestandteile des gesamten Stoffwechsels erfaßt werden (Zusammenfassungen über Methoden: Rall und Kopin, 1972; Nagatsu, 1973). Das Ziel dieser Arbeit war es jedoch, einen Großteil der Stoffwechselbestandteile zu erfassen. Nachdem eine Kombination bestehender Methoden nicht sinnvoll war, wurde eine Extraktionsmethode entwickelt, die mit dem von FLEMING und CLARK (1970) beschriebenen dünn-schichtchromatographischen System nach intracardialer Gabe von H^3 -Tyrosin (der biologischen Vorstufe der Katecholamine) eine semiquantitative Erfassung aller als relevant beschriebenen Vorstufen, Amine und Metabolite des zentralnervösen und peripheren Katecholaminstoffwechsels in einem Arbeitsgang erlaubt. Dabei geht man davon aus, daß nach intracardialer Gabe von H^3 -Tyrosin innerhalb kurzer Zeit die funktionellen Katecholamin-"Pools" den natürlichen Verhältnissen entsprechend mit tritiierten Verbindungen markiert sind (Zigmond und Wurtman, 1970). Eine dem Stoffwechselgeschehen entsprechende Verteilung der markierten Verbindungen ist zu erwarten, da neusynthetisierter Transmitter bevorzugt umgesetzt wird⁴.

Die von FLEMING und CLARK (1970) angegebene Extraktionsmethode in Verbindung mit dem dünn-schichtchromatographischen Trennsystem ist nur für Gewebs- und Flüssigkeitsmengen bis maximal 50mg geeignet. Bei höheren Gewebs- und Flüssigkeitsmengen ist der Protein- und Lipidanteil so groß, daß er sich störend auf die chromatographische Trennung auswirkt. Die hier beschriebene Extraktionsmethode (s.S.8) liefert für Gewebsmengen bis zu 900mg gut trennbare Extrakte. Es ist jedoch ungeklärt, inwieweit die angegebene Extraktion für die einzelnen Substanzen quantitativ ist.

4. Kopin et al., 1968; Besson et al., 1969; Thierry et al., 1971

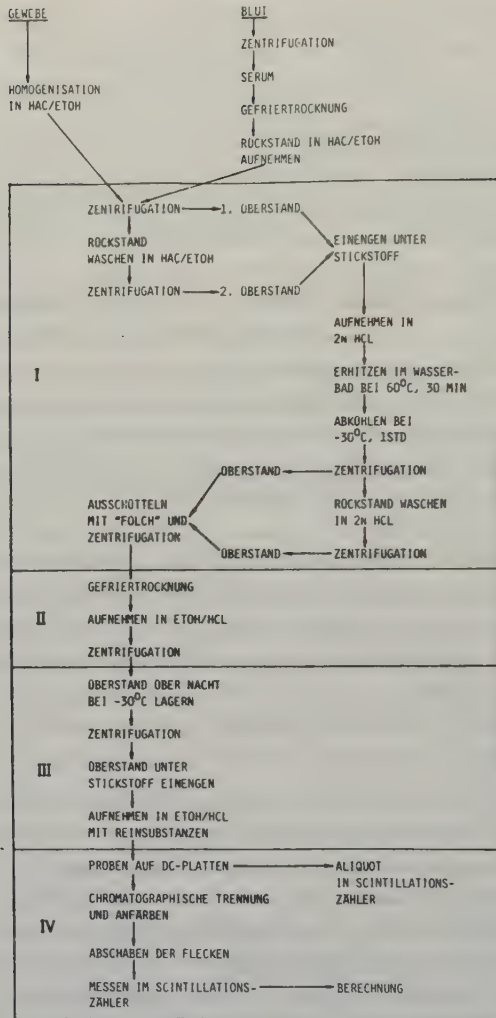


Abb. 2. Darstellung des Arbeitsganges zur Extraktion, Auftrennung und Bestimmung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite aus Blut und Gewebe. Die römischen Ziffern geben die einzelnen Abschnitte des Arbeitsganges an

Insgesamt kommen als Fehlerquellen in den einzelnen Arbeitsschritten folgende Gründe in Betracht:

Verluste im Verlauf des Aufarbeitungsganges ohne Gewebe

Für die H^3 -markierten Verbindungen von DA, DOPA, NE, NM und TY und den C^{14} -markierten Verbindungen von HVA, MHPG und VMA ergaben sich bei den einzelnen Substanzen für die verschiedenen Arbeitsgänge (Abb.2) immer Verluste gleicher Größenordnungen (Tab. 2). Dabei war es gleichgültig, ob die Substanzen einzeln oder als Gemisch eingesetzt wurden. Dies spricht für eine methodisch bedingte Fehlerquelle und nicht für unterschiedliche Verteilungen der untersuchten Substanzen in den einzelnen Extraktions- bzw. Lösungsmitteln.

Verluste im Verlauf des Aufarbeitungsganges mit Gewebe

Werden die oben aufgeführten Substanzen einzeln oder im Gemisch zum ersten Zentrifugationsüberstand gegeben, dann zeigen sich im Vergleich zu den gewebefreien Versuchen in den einzelnen Arbeitsgängen höhere Verluste (Tab. 2).

Zu Arbeitsabschnitt I: Bei Gewebemengen ab ca. 250mg bildet sich bei der "Folch"-Extraktion in der Trennphase eine dicke Lipidschicht aus. Dadurch war die obere Salzsäure-Methanol-Phase ohne Verunreinigungen nicht mehr quantitativ von der unteren Chloroform-Methanol-Phase zu trennen. Deshalb mußte man pro Extraktion 2-3% der Gesamtaktivität des Überstandes verwerfen.

Zu Arbeitsabschnitt II: Die höheren Verluste beruhen vor allem darin, daß man mit kleinen Flüssigkeitsmengen (400µl) die Rückstände aus den Glasgefäßen nicht vollständig aufnehmen kann.

Zu Arbeitsabschnitt III: Haben die Extrakte über Nacht im Tiefkühlschrank gestanden, so müssen sie am nächsten Morgen schnell in der Kälte abzentrifugiert werden. Der dabei entstandene Rückstand kann nicht nachgewaschen werden, da er sich im salzsauren Äthanol löst und die Qualität der chromatographischen Auftrennung stark beeinträchtigt.

So ist es schwierig, Extrakte von Nieren oder großen Hirnteilen, bei denen sich über Nacht ein großer Niederschlag gebildet hat, optimal von diesem zu befreien. Zentrifugation und Abpipettieren können genügen, um diesen Niederschlag teilweise wieder in Lösung

gehen zu lassen. Chromatogramme derartiger Proben sind nicht auswertbar.

Zu Arbeitsabschnitt IV: Die Verluste sind in der Hauptsache auf verbleibende Rückstände im Auftragsgerät zurückzuführen.

Dünnschicht-Chromatographie

In dem verwendeten chromatographischen System ist die Trennung des AD vom DA und des MT vom MN wegen der ähnlichen R_f -Werte schwierig und eine Kreuzkontamination daher nicht auszuschließen (Abb. 3).

Zur Überprüfung wurde H^3 -DA mit AD in dem chromatographischen System getrennt. Nach der Anfärbung ergibt sich unter UV-Licht ein gut abgrenzbarer DA-Fleck gegen das AD. Der AD-Fleck enthält unabhängig von der Fleckengröße beider Substanzen ca. 2% der eingesetzten H^3 -DA-Aktivität. Die Kreuzkontamination ist deshalb zu vernachlässigen. Dieses Ergebnis wurde auch für die Trennung des MT vom MN zugrunde gelegt.

Scintillationslösungen

Die gewöhnlich verwendeten Scintillationslösungen (Unisolve, Scintigel, Bray-Solution) brachten keine guten Ausbeuten. Die besten Wiederfindungswerte für die einzelnen Substanzen ergaben sich für $^1/5$ -Triton mit 0,5ml Wasser (Tab. 3). Plattenmaterial als Bodensatz bei der verwendeten $^1/5$ -Triton-Lösung stört erst ab 50mg, d.h. bei mehr als 300% über der normal abgeschabten Menge.

Um eine vergleichbare Elution und Wiederfindung der einzelnen Substanzen vom Plattenmaterial zu erzielen, werden die Proben mit 0,5ml Wasser 30min geschüttelt, danach werden 10ml kalte Scintillationslösung zugegeben, die Proben 15min im Scintillationszähler vorgekühlt und dann bei 4°C zweimal 10 Minuten gezählt.

II. Gewichte und klinische Parameter aus dem Blut

1. Körpergewichte nach Belastung

Alle Versuchstiere verloren nach Beginn der soziopsychischen Belastung an Körpergewicht (Abb. 4). Vier Tiere blieben nach diesem anfänglichen Gewichtsverlust in den ersten 1-2 Tagen auf diesem Niveau stehen oder nahmen sogar wieder an Gewicht zu. 3 Tiere nahmen jedoch von Tag zu

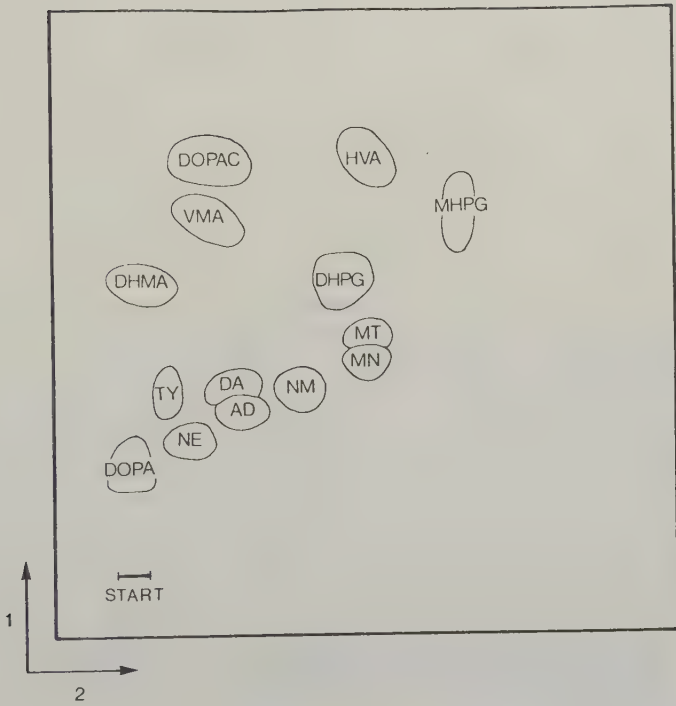


Abb. 3. Dünnschichtchromatographische Auftrennung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite

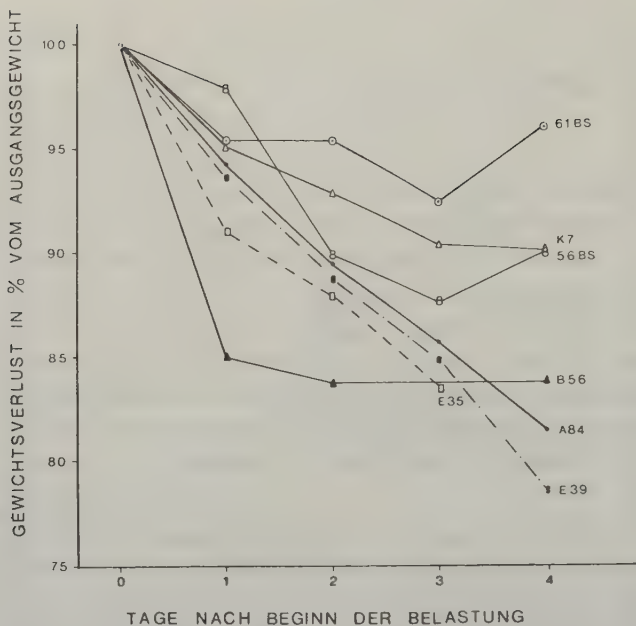


Abb. 4. Gewichtsverlust männlicher Tupajás unter soziopsychischer Belastung. E35 mußte einen Tag eher aus dem Versuch genommen werden, da ihm beim Kampf der Unterkiefer gebrochen wurde

Tag gleichmäßig etwa 5% ihres Ausgangsgewichtes ab. Ein täglicher gleichmäßiger Gewichtsverlust ist für Tupajas ein guter Index für das Vorhandensein einer konstanten Belastung (Zusammenfassung: v.Holst, 1977). Die Tiere können hierbei täglich bis zu 7% ihres Gewichtes verlieren. Für die vorliegende Arbeit würde das bedeuten: Die drei Versuchstiere A84, E35 und E39 sind konstant, aber nicht extrem belastet. Im Gegensatz dazu deuten die Verläufe der Gewichtsabnahmen bei den übrigen vier Tieren (B56, K7, 56BS, 61BS) darauf hin, daß sie nach einer mehr oder minder belasteten Anfangsphase nicht mehr durch die Anwesenheit des dominanten Artgenossen gestresst werden. Entsprechende Ergebnisse sind auch aus anderen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bekannt (v.Holst, 1972; v.Holst, 1977; v.Holst, persönl. Mitt.), wonach einzelne Tiere nach einigen Tagen die Anwesenheit des dominanten Tieres hinter dem Gitter als nicht mehr bedrohlich erkennen und sich daraufhin in ihrem Körpergewicht sowie in allen sonstigen gemessenen physiologischen Parametern (Corticoide, Schilddrüsenhormone, Harnstoff-Stickstoff im Serum etc.) wieder ihren Ausgangswerten nähern.

Wir haben also in der vorliegenden Untersuchung auf Grund des Gewichtsverlaufs bei den Stresstieren eine Gruppe von Tupajas, die unter einer schweren soziopsychischen Belastung standen (starker Gewichtsverlust bei E35, E39, A84) und eine zweite Gruppe, die - nach Unterwerfung und anfänglicher Belastung - sich an die Situation angepaßt hatten (K7, 56BS, 61BS, B56). Im folgenden soll innerhalb der Stresstiere, wenn möglich, die erste Gruppe als "schwergestresst" von der zweiten "leichtgestressten" Gruppe unterschieden werden. So wurde bei der Auswertung versucht für alle Organgewichte, klinische Parameter aus dem Blut und allen bestimmten H³-Verbindungen in Hirnteilen, Blut, Nieren, Nebennieren innerhalb der Stresstiere die Unterteilung in leicht- und schwergestresste Tiere zu treffen. Dies ist aber nur in zwei Fällen gelungen (Cholesterin, s. Tab. 7 und H³-DOPAC im frontalen Cortex, s. Tab. 17 b). Für H³-Tyrosin (frontaler Cortex, Thalamus, s. Tab. 8) und H³-DOPAC (frontaler Cortex, s. Tab. 17a und 17b) sind signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Stresstieren zu erhalten, wenn die als leichtgestresst bezeichneten Tiere aus der Stressgruppe ausgeklammert werden. Dieser Befund spricht - wenn auch im Falle des H³-Tyrosins

keine signifikanten Unterschiede zwischen leicht- und schwergestressten Tieren festgestellt werden können - dafür, daß sich die leichtgestressten Tiere eher wie Kontrollen verhalten (s. a. Diskussion S.43).

2. Gewichte der einzelnen Hirnteile

Bei Kontroll- und Stresstieren bestand weder ein Unterschied in den Gewichten der Gesamthirne noch in den einzelnen präparierten Hirnteile. Deshalb wurden die Werte aller präparierten Hirnteile zusammengefaßt (Tab. 4).

Die Streuung in den Gewichten der einzelnen Hirnteile ist trotz des inhomogenen Tiermaterials außerordentlich gering. Dies spricht für die Verlässlichkeit der Präparationsmethode, zumal die hier angeführten Werte weitgehend mit den von RAAB an Tupajas gefundenen übereinstimmen (pers. Mitt.).

3. Organgewichte

Die Gewichte androgenabhängiger Organe wie Samenblasen, Nebenhoden, Prostata und Analdrüsen sowie der Hoden sinken, das der Nebennieren nimmt unter Belastung zu (Tab. 5). Dies stimmt gut mit den Befunden anderer Autoren überein (z.B. Bronson und Eleftheriou, 1964; v.Holst, 1977). Die Gewichte der anderen Organe verändern sich nicht signifikant.

4. Klinische Parameter aus dem Blut*

Im Blut der soziopsychisch belasteten Tupajas liegt der Gehalt an Gesamteiweiß und Hämoglobin unter dem von Kontrollen (Tab. 6). Das stimmt gut mit den Ergebnissen anderer Autoren an Tupajas überein (Zusammenfassung: v.Holst, 1977).

Die Cholesterinkonzentration liegt bei den gestressten Tieren insgesamt höher als bei den Kontrollen, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Eine genauere Betrachtung ergibt jedoch, daß die schwergestressten Tiere signifikant höhere Cholesterinwerte haben und damit von Kontrollen und leichtgestressten Tieren verschieden sind (Tab. 7).

* Frau Wiesner danke ich herzlich für die Durchführung der Bestimmungen

Dieser Befund deutet ebenfalls darauf hin, daß offensichtlich zwei Reaktionsgruppen bei den Versuchstieren gebildet werden können.

Bei den anderen bestimmten klinischen Parametern konnten keine Unterschiede zu Kontrollen festgestellt werden.

III. Änderungen der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite unter Belastung

1. Zentralnervöse Daten

a. H³-Tyrosin

Der Anteil des freien H³-Tyrosins an der Gesamtaktivität liegt bei Kontrollen in allen Hirnteilen stets über 94%*. Bei Stresstieren ist er in der Regel niedriger (Tab. 8). Im basalen Vorderhirn und im Mesencephalon ist die Abnahme signifikant. Nach Ausklammern der leicht-gestressten Tiere ergibt sich auch für den Thalamus und den frontalen Cortex ein signifikanter Abfall (Tab. 8).

b. H³-DOPA

H³-DOPA hat nach dem H³-Tyrosin im Mittel den zweithöchsten Anteil an der Gesamtaktivität eines Hirnteils. Alle Hirnteile außer Septum und Lamina tecti zeigen unter Belastung einen Anstieg des H³-DOPA. Dabei ist die Zunahme im Cortex, Cerebellum, frontalen Cortex und basalen Vorderhirn signifikant gegen Kontrollen zu sichern (Tab. 9).

c. Dopaminergener Stoffwechsel

Im basalen Vorderhirn findet sich erwartungsgemäß mit 2,2% der größte H³-DA-Anteil aller untersuchten Hirnteile. Er ist gegen die H³-DA-Werte der übrigen Hirnteile bei Kontrollen mit $p < 0,001$ zu sichern, bei Belastung verschwindet jedoch dieser signifikante Unterschied. Nach der Reaktion des dopaminergen Systems lassen sich die einzelnen Hirnteile bei Tupajas unter Belastung in zwei Gruppen aufteilen:

* Bei den einzelnen Tieren werden in den verschiedenen Hirnteilen für H³-Tyrosin zwischen 10^4 und $5 \cdot 10^4$ dpm/100mg Gewebe gemessen.

In der ersten Gruppe werden zusammengefaßt: Lamina tecti, frontaler Cortex, Hypothalamus, Cerebellum, Thalamus, Mesencephalon, Cortex, und Hippocampus. Sie zeigen unter Belastung einen Anstieg des H^3 -DA-Anteils (Tab. 10 - 17a).

In der zweiten Gruppe werden zusammengefaßt: Septum, Amygdala und basales Vorderhirn. Sie zeigen unter Belastung einen Abfall des H^3 -DA-Anteils (Tab. 19 - 21).

Bei Belastung steigt der H^3 -DA-Anteil:

Die Anstiegsraten des H^3 -DA liegen zwischen ca. 30% (Mesencephalon) und ca. 140% (Cerebellum). Im frontalen Cortex, Hypothalamus und Cerebellum ist der Anstieg signifikant.

Von den Metaboliten ist bei Kontrollen H^3 -DOPAC in den meisten Hirnteilen dieser Gruppe der Hauptmetabolit des dopaminergen Systems. In der Lamina tecti und im Hippocampus ist H^3 -MT, im Hypothalamus ist H^3 -HVA der Hauptmetabolit. Fast alle Hirnteile dieser Gruppe zeigen bei Belastung einen Anstieg des H^3 -MT-Anteils; er ist für Cortex, Thalamus und Cerebellum zu sichern. Im Cortex und Cerebellum ist H^3 -MT bei Stresstieren der mengenmäßig am häufigsten auftretende H^3 -DA-Metabolit.

Im Hippocampus fällt unter Belastung der H^3 -MT-Anteil. Bei Stresstieren zeigen die beiden sauren Metaboliten (H^3 -DOPAC und H^3 -HVA) einen Anstieg; er beträgt für H^3 -HVA bis zu 400% (Mesencephalon) und für H^3 -DOPAC bis zu 280% (Hippocampus). Eine Ausnahme macht der Hypothalamus: hier fällt H^3 -HVA um etwa 50%. Aufgrund des Metabolitenverhältnisses H^3 -DOPAC/ H^3 -HVA können bei Stresstieren zwei Gruppen von Hirnteilen gebildet werden (Tab. 18). In der ersten Gruppe (Mesencephalon, Cortex, Thalamus, Cerebellum) nimmt dieser Quotient im Vergleich zu Kontrollen wegen der stärkeren Zunahme der H^3 -HVA ab. In der zweiten Gruppe (Hypothalamus, frontaler Cortex, Hippocampus, Lamina tecti) nimmt dieser Quotient im Vergleich zu Kontrollen wegen des stärkeren Anstiegs oder höheren Gehalts von H^3 -DOPAC zu.

Bei Belastung sinkt der H³-DA-Anteil:

Bei Belastung ist der H³-DA-Abfall im basalen Vorderhirn und im Septum signifikant, in der Amygdala jedoch nicht zu sichern (Tab. 19 - 21).

Trotz der Abnahme des Transmitters steigt das H³-MT in den drei Hirnteilen bei Belastung an und wird im basalen Vorderhirn der Hauptmetabolit. Bei den saueren Metaboliten H³-DOPAC und H³-HVA überwiegt bei Kontrollen H³-DOPAC. Bei Belastung steigt H³-HVA in den drei Hirnteilen an; in der Amygdala und im Septum steigt auch H³-DOPAC an und bleibt der häufigste Metabolit. Im basalen Vorderhirn sinkt hingegen H³-DOPAC und H³-HVA wird zum vorherrschenden sauren Metaboliten (Tab. 20). Das zeigt sich auch am H³-DOPAC/H³-HVA-Quotienten: Bei Belastung nimmt der Quotient im Vergleich zu Kontrollen wegen der stärkeren Zunahme der H³-HVA ab und wird im Falle des basalen Vorderhirns kleiner als 1 (Tab. 22).

d. Noradrenerger Stoffwechsel

Die relative H³-NE-Konzentration steigt bei Stresstieren zwischen ca. 50% (Thalamus) und mehr als 400% (basales Vorderhirn) an (Tab. 23 - 33). Die H³-NM-Werte bei Kontrollen sind die niedrigsten aller bestimmten Metabolite sowohl aus dem Noradrenalin- als auch aus dem Dopaminstoffwechsel. Bei Belastung zeigt das H³-NM in fast allen Hirnteilen die größte prozentuale Steigerung (zwischen ca. 120% im Cerebellum und 950% im Hypothalamus). Eine Ausnahme bildet der Hippocampus: in ihm sind die Werte sowohl für H³-NM wie für H³-MT bei Stresstieren niedriger als bei Kontrollen, obwohl die Gesamtmetabolitenmenge nicht für eine geringere elektrische Aktivität der nordenergen wie auch der dopaminergen Synapsen spricht.

Bei Kontrollen treten aufgrund des Metabolitenverhältnisses H³-Glykole/H³-Säuren in allen Hirnteilen - mit Ausnahme des Thalamus - die glykolischen Metabolite (H³-MHPG, H³-DHPG) in gleichen oder höheren Anteilen als die sauren (H³-VMA, H³-DHMA) auf. Von den möglichen Metaboliten ist im allgemeinen H³-MHPG das Hauptendprodukt. Im Cortex ist H³-DHMA, im Hippocampus ist H³-DHPG der Hauptmetabolit (Tab. 34).

Bei Belastung tritt eine Verschiebung des quantitativen und qualitativen Metabolitenverhältnisses ein. Jetzt überwiegen in der Mehrzahl der Hirnteile die sauren Metaboliten. Im Hippocampus ist diese Verschiebung signifikant. Im Cerebellum und Hypothalamus bleiben jedoch die Glykole im Überschuß. Im Thalamus tritt eine Verschiebung von sauren zu glykolischen Metaboliten (H^3 -MHPG) ein. Im Cortex wird H^3 -MHPG der Hauptmetabolit (Tab. 34).

2. Periphere Daten

a) Blut

Unter Belastung steigt im Blut der H^3 -Tyrosin-Anteil minimal, während der H^3 -DOPA-Anteil sinkt. Das H^3 -NE/ H^3 -AD-Verhältnis ist bei Kontroll- und Stresstieren etwa 2,6 : 1. Der Anstieg von H^3 -AD und H^3 -NE ist unter Belastung mit ca. 190% gleich; jedoch ist nur die Zunahme von H^3 -NE signifikant.

Von allen untersuchten Metaboliten des katecholaminergen Systems steigen nur H^3 -VMA und H^3 -MHPG unter Belastung signifikant an (Tab. 36).

b) Nieren

In den Nieren steigt unter Belastung H^3 -Tyrosin signifikant an. Der Abfall des H^3 -DOPA und des H^3 -NE ist zu sichern.

Für alle anderen untersuchten Verbindungen können in den Nieren keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Stresstieren wegen der der großen Streuungen festgestellt werden (Tab. 37).

c) Nebennieren

Die Nebennieren haben bei Kontroll- und Stresstieren von allen untersuchten Strukturen die geringsten H^3 -Tyrosinwerte und bei Stresstieren den größten prozentualen H^3 -Tyrosin-Abfall (ca. 40%). Außerdem zeigen sich von allen untersuchten Strukturen in den Nebennieren bei Kontroll- und Stresstieren die größten prozentualen Aktivitäten für H^3 -DOPA, H^3 -DA, H^3 -NE und H^3 -AD und bei Stresstieren für H^3 -DHMA, H^3 -VMA und H^3 -MHPG (Tab. 38).

Bei den Aminen H^3 -NE und H^3 -AD liegt bei Kontrollen das Hauptgewicht auf Seiten des H^3 -NE. Bei Belastung kehrt sich das Verhältnis um. Nun ist H^3 -AD der Hauptmetabolit. Die Steigerungsrate von H^3 -AD ist mit etwa 440% doppelt so hoch wie die von H^3 -NE (ca. 220%). Der Anstieg von H^3 -NE ist zu sichern, der des H^3 -AD ist wegen der großen Streuungen nicht signifikant.

Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse über den Stoffwechsel der Katecholamine ihrer Vorstufen und Metabolite in verschiedenen Hirnteilen, Blut, Nieren und Nebennieren beim männlichen Tupaja unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen zeigt Tab. 38.

D. DISKUSSION

I. Diskussion der einzelnen Befunde über die Änderung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite unter Belastung

1. Zentralnervöse Daten*

a) H^3 -Tyrosin

Der Anteil des H^3 -Tyrosin an der Gesamtaktivität sinkt in allen Hirnteilen männlicher Tupajas unter soziopsychischer Belastung (Tab. 8). Der Abfall ist nicht auf eine Abnahme der H^3 -Tyrosinmenge im Blut zurückzuführen, da diese bei Belastung leicht ansteigt (Tab. 36)**. Ebenso ist auch eine verminderte Durchblutung des ZNS und damit eine geringere H^3 -Tyrosinmenge in den cerebralen Blutgefäßen als Erklärung für die Abnahme unwahrscheinlich: Alle gestressten Tiere haben eine verringerte Hämoglobinkonzentration im Blut (Tab. 4). Dies führt jedoch normalerweise zu einer verstärkten Hirndurchblutung (Zusammenfassung: Herrschaft, 1976). Ob dies allerdings auch für eine durch Stress bedingte Anämie zutrifft, ist ungeklärt.

Als weitere Einflußgröße auf die H^3 -Tyrosinmenge wäre eine Verschiebung des Verhältnisses von freiem zu eingebautem Tyrosin denkbar. So wurde im ZNS von Ratten unter akuter Belastung eine Zunahme des freien Anteils von Tyrosin um ca. 30% und eine Abnahme des proteingebundenen Anteils um ca. 40% gefunden (Husztli und Kennessey, 1976). Bei Tupajas ist mit Sicherheit der anabole Stoffwechsel reduziert (Gewichtsverlust, Abnahme des Gesamteiweißgehaltes im Serum, s. Abb. 4 und Tab. 6). Somit scheidet als Erklärung für den gefundenen Abfall auch ein vermehrter Einbau von H^3 -Tyrosin in Proteine aus. Der Abfall kann deshalb nur auf einen erhöhten H^3 -Tyrosinverbrauch als Folge einer gesteigerten Aktivität

* Zur mengenmäßigen Verteilung der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite im ZNS von Säugern s. Literaturwerte im Anhang

** Die dpm/ml für H^3 -Tyrosin im Blut steigen von ca. $2,2 \cdot 10^5$ (Kontrollen) auf etwa $3,1 \cdot 10^5$ (Stresstiere)

der katecholamin-synthetisierenden Enzyme - hauptsächlich für das noradrenerge System - unter chronischer Belastung zurückgeführt werden (Musacchio et al., 1969; Lamprecht et al., 1972).

b) H³-DOPA

Bis vor kurzer Zeit wurde angenommen, daß sich DOPA gewöhnlich im ZNS von Säugern nicht anreichert, da es sehr schnell zu DA umgesetzt wird (Zusammenfassung: Blaschko und Muscholl, 1972). In neueren Untersuchungen konnten meßbare Mengen von DOPA - ohne pharmakologische Blockung der DOPA-Decarboxylase - nachgewiesen werden. Allerdings muß wegen der geringen post-mortem-Stabilität des DOPA's die Zeitspanne zwischen dem Töten des Tieres und Fixieren des Gehirns sehr kurz sein⁵. Die negativen Befunde früherer Untersuchungen sind daher möglicherweise auf eine Vernachlässigung des Zeitfaktors zurückzuführen.

So erhält man z.B. von Ratten meßbare DOPA-Mengen, wenn die Tiere mit Mikrowellen getötet werden oder das Gehirn mit der sog. "Freeze blowing"-Technik aus der Schädelkapsel entfernt wird. Bei beiden Methoden wird wahrscheinlich die hochaktive DOPA-Decarboxylase zerstört (Lindqvist et al., 1975). Diese Methoden haben jedoch den Nachteil, daß die Gehirne nicht mehr in distinkte Areale aufgeteilt werden können.

Die Angaben über die gemessenen DOPA-Mengen variieren stark und sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da sie einmal auf Gewebsgewicht (6 bis 13ng/g), in anderen Untersuchungen auf mgProtein (2,6pmol/mg Protein) bezogen sind⁶. Nach LINDQVIST und Mitarbeitern (1975) kann sich DOPA auch in Hirnextrakten bilden. Die Autoren fanden bei der Lagerung ihrer Extrakte über 4 Tage bei -20°C eine Zunahme der DOPA-Menge. Deshalb ist für die vorliegende Arbeit eine Bildung von H³-DOPA während der Lagerung der Extrakte über Nacht bei -30°C nicht auszuschließen; die gemessenen Werte sind daher möglicherweise zu hoch.

Bei Tupajas ist H³-DOPA im basalen Vorderhirn von Kontrollen ca. 0,6% des H³-Tyrosingehaltes (Tab. 9) und damit um etwa 50% höher als im

5. Lust et al., 1973; Guidotti et al., 1974 zit. in Costa und Trabucchi, 1975

6. Lindqvist et al., 1975; Guidotti et al., 1974 zit. in Costa und Trabucchi, 1975

Striatum der Ratte (ca. 0,4%) (berechnet nach Doteuchi et al., 1974 in: Costa und Trabucchi, 1975). Die Differenz im DOPA-Gehalt des Striatums zwischen Tupaja und Ratte kann entweder auf verschieden große DOPA-"Pools", artbedingte unterschiedliche DOPA-Decarboxylaseaktivitäten (Lindqvist et al., 1975), die Untersuchungsmethode (s.o.) oder unterschiedliche Präparation zurückgeführt werden.

H³-DOPA steigt bei Tupajas unter Belastung in den meisten Hirnteilen an. Dieser Befund steht in Einklang mit Ergebnissen von LINQVIST und Mitarbeitern (1975). Sie konnten bei Ratten nach nur einminütiger Immobilisation und anschließendem Töten der Tiere eine DOPA-Zunahme von ca. 600% nachweisen. Ob, und wenn ja inwieweit, der bei Tupajas unter Belastung gefundene Anstieg des H³-DOPA und der Abfall des H³-TY in kausalen Zusammenhang gebracht werden können, ist nicht zu entscheiden.

c) Dopaminerger Stoffwechsel

DOPAMIN (DA)

Das Dopamin hat in katecholaminergen Neuronen zwei unterschiedliche Funktionen. So ist es im noradrenergen System Vorstufe für den Transmitter Noradrenalin; im dopaminergen System ist es selber der Transmitter. Der quantitative Anteil des Dopamins als Vorstufe im noradrenergen System macht 5-7% der Noradrenalinmenge eines Hirnteils aus. Was diesen Betrag übersteigt fungiert nach KOSLOW und Mitarbeitern (1974) als Transmitter des dopaminergen Systems in diesem Hirnteil.

Wegen des relativ geringen Anteils des Dopamins in der Vorstufenform, kann das im Rahmen dieser Arbeit bestimmte H³-DA in den einzelnen Hirnteilen bei Tupajas weitgehend als Transmitter des dopaminergen Systems angesehen werden. Für das dopaminerge System zeigen die Ergebnisse eine differenzierte Reaktion auf Belastung. So sind die Teile des nigrostriatalen Weges (basales Vorderhirn und Amygdala) und ein Teil des mesolimbischen Systems (Septum) in ihrer Grundreaktion, dem Absinken des H³-DA-Anteils von allen anderen Hirnarealen zu unterscheiden, wo eine Zunahme des H³-DA-Anteils festgestellt werden kann. (Tab. 10-17a und 19-21).

Wie in neueren Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, ist für die Synthese des Dopamins wahrscheinlich weitgehend die Aktivität der Tyrosinhydroxylase (TYOH), für die Bildung von Noradrenalin überwiegend die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase geschwindigkeitsbestimmend (Molinoff und Orcutt, 1973; Saavedra und Ziven, 1976). Außerdem konnte gezeigt werden, daß Hirngebiete mit hohem TYOH-Anteil vorwiegend dopaminerg, die mit hohem Dopamin- β -Hydroxylase-Anteil überwiegend noradrenerg sind (Saavedra und Ziven, 1976). Deshalb ist eine kausale Beziehung zwischen der DA-Synthese und der TYOH-Aktivität in stark dopaminerg innervierten Arealen wie Amygdala, basales Vorderhirn oder Septum wahrscheinlich⁷.

Für das Septum divergieren die Ergebnisse über das Verhalten der TYOH-Aktivität beim Tupaja unter soziopsychischer Belastung (Raab und Storz, 1976; v.Holst, 1977). Dies könnte auf einer zu geringen Anzahl Versuchstiere oder auf unterschiedliche Intensitäten der Belastungen in den beiden Untersuchungen beruhen. Für die Amygdala konnte unter unseren Versuchsbedingungen (s.S.4) bisher keine Veränderung in der Enzymaktivität festgestellt werden. Deshalb erscheint z.Z. nur für das basale Vorderhirn eine Diskussion angebracht. Hier zeigt sich in beiden Untersuchungen an Tupajas ein Abfall der TYOH-Aktivität unter Belastung. Ein vergleichbarer Befund wird von SEGAL und Mitarbeitern (1973) berichtet. Sie fanden im Striatum von in Gruppen gehaltenen Ratten einen niedrigeren TYOH-Gehalt als bei isolierten Tieren.

Der Abfall der Enzymaktivität und das Absinken der H^3 -DA-Synthese könnte auf eine verminderte Aktivität der DA-Neurone im basalen Vorderhirn deuten. Betrachtet man jedoch die Änderung der Metabolitenkonzentration als ein Maß für den Transmitterumsatz, so zeigt sich ein Widerspruch: Die Synthese (Enzym, Transmitter) sinkt, der Umsatz (Gesamtmetaboliten) steigt. Diese Diskrepanz wäre teilweise zu erklären, wenn DOPAC als Index für die Intensität des DA-Stoffwechsels verwendet würde (Westerink und Korf, 1976 a): Nur im basalen Vorderhirn fällt H^3 -DOPAC leicht ab

7. Ungerstedt, 1971; Brownstein et al., 1974; Lindvall, 1975

(Tab. 20). Zusammen mit der beschriebenen Abnahme der TYOH-Aktivität würde dieser Befund auf eine verringerte elektrische Aktivität der dopaminergen Terminale im basalen Vorderhirn bei chronischer soziopsychischer Belastung deuten.

DOPAC und HVA

Als Entstehungsorte der sauren DA-Metabolite DOPAC und HVA vermutete man nach Untersuchungen an Mäusen, daß DOPAC hauptsächlich den intraneuronalen - über Wiederaufnahme in die Synapse -, HVA den extraneuronalen DA-Abbau über MT zeigt, und dabei HVA nur in einem geringen Prozentsatz aus DOPAC gebildet wird (Murphy et al., 1969; Roffler-Tarlov et al., 1971). Nach neueren Untersuchungen an Ratten - unter Ruhebedingungen und Gabe von Pargylin (MAO-Hemmer) sowie Tropolon (COMT-Hemmer) - wird DOPAC als der Hauptmetabolit und damit als Index des dopaminergen Stoffwechsels bezeichnet; HVA wird dabei fast ausschließlich aus DOPAC gebildet (Westerink und Korf, 1976a).

Eine eindeutige Zuordnung der Stoffwechselprodukte DOPAC und HVA zum intraneuronalen (über Wiederaufnahme) bzw. extraneuronalen Abbau erscheint wegen der widersprüchlichen Aussagen z.Z. nicht möglich. Ungeklärt sind in diesem Zusammenhang folgende Punkte: Einmal, inwieweit die an Ratten und Mäusen gewonnenen, und offenbar divergierenden Ergebnisse, miteinander vergleichbar sind und zweitens, ob der DA-Abbau nicht doch kompartimentiert ist, wobei die unterschiedlichen Kompartimente für die DOPAC- und HVA-Pools z.B. erst nach Pharmakabehandlung oder Belastung erkennbar werden.

Interessanterweise verschiebt sich das DOPAC/HVA-Verhältnis bei Belastung: So führt im Striatum männlicher Mäuse Unterkühlung und Immobilisation bei niedriger Temperatur zu einer Erhöhung der HVA-Konzentration, während DOPAC unverändert bleibt. Ändert man dagegen die soziale Situation der Tiere, so steigt DOPAC an, während HVA weitgehend konstant bleibt (Hutchins et al., 1975)*.

* Isoliert gehaltene männliche Mäuse werden entweder in einen neuen Käfig gebracht oder mit einer anderen ebenfalls isoliert gehaltenen Maus konfrontiert.

Dem steht der Befund von BLISS und AILON (1971) gegenüber, die im Gesamthirn bei Mäusen eine Zunahme der HVA bei chronischer psychischer und sozialer Belastung gefunden haben* (DOPAC wurde in dieser Arbeit nicht bestimmt).

Untersuchungen am Striatum sowie verschiedenen mesolimbischen und corticalen Strukturen der Ratte zeigen für die einzelnen Areale unterschiedliche DOPAC/HVA-Verhältnisse, die sich bei Gabe verschiedener Pharmaka verändern. So bewirkt z.B. Amphetamin im frontalen Cortex einen Anstieg von DOPAC und einen Abfall von HVA, während im Striatum DOPAC sinkt und HVA leicht ansteigt (Westerink und Korf, 1976 b). Gerade letzter Befund für das Striatum ähnelt den Ergebnissen im basalen Vorderhirn beim chronisch gestressten Tupaja (Tab. 20). Zwar ist nicht geklärt, inwieweit eine solche akute, durch Pharmaka ausgelöste Aktivierung des ZNS mit einer chronischen soziopsychischen Belastung vergleichbar ist. Geht man jedoch von einer übereinstimmenden Reaktion aus, so würde nach der von WESTERINK und KORF (1976 a) aufgestellten Theorie bei Tupajas unter Kontrollbedingungen in den meisten Hirnteilen nur wenig H^3 -DOPAC in H^3 -HVA umgewandelt werden und H^3 -DOPAC wäre der funktionelle Hauptmetabolit. Bei chronischer Belastung tritt dann aber in den einzelnen Hirnteilen eine differenzierte Reaktion ein, die von einer verstärkten (z.B. im basalen Vorderhirn) bis zu einer verringerten (z.B. in der Lamina tecti) Umwandlung von H^3 -DOPAC in H^3 -HVA reicht (Tab. 18 und 22). Die Frage nach dem möglichen funktionellen Hauptmetaboliten kann dadurch in diesem Fall nicht eindeutig beantwortet werden.

3-METHOXYTYRAMIN (MT)

Die Aussagen über die Bestimmbarkeit von MT im ZNS von Säugetieren sind widersprüchlich. So findet PERSSON (1969) bei Ratten ohne pharmakologische Vorbehandlung meßbare Mengen. KEHR (1974) konnte hingegen MT beim gleichen Versuchstier erst nach Gabe von Monoaminoxidase (MAO)-Blockern

* Dabei wurden die Mäuse entweder mit einer Ratte konfrontiert oder über 40 Tage hin in einer "mouse-city" mit hoher Populationsdichte gehalten

nachweisen (MAO oxidiert MT über eine Aldehyd-Zwischenstufe zu HVA; s. Anhang). Die möglichen Ursachen der divergierenden Ergebnisse sind schon in der Einleitung besprochen worden. Der generelle Anstieg des H^3 -MT in fast allen Hirnteilen - mit Ausnahme des Hippocampus - und der Befund, daß H^3 -MT in einigen Hirnteilen (Cerebellum, Cortex, basales Vorderhirn) bei Stresstieren der "Hauptmetabolit" des DA-Stoffwechsels ist, könnte als Folge post-mortaler Vorgänge erklärt werden. So fanden CARLSSON und Mitarbeiter (1974) bei Ratten nach Töten mit der Guillotine und einem fünfminütigen Lagern der Gehirne bei $+4^{\circ}C$ einen Anstieg der MT-Konzentration. Tötet man die Tiere mit Mikrowellen und arbeitet die Gehirne sofort auf, so ändert sich die MT-Konzentration ebenso wenig wie bei Tieren, die mit der Guillotine getötet und deren Gehirne innerhalb von 40 sec präpariert und homogenisiert werden. Aus den angeführten Befunden ließe sich ableiten, daß die in der vorliegenden Arbeit notwendige Zeit für Entnahme der Gehirne aus den Schädelkapseln, Fixierung, Präparation der einzelnen Hirnteile und Wiegen ausreichen würde, um post-mortem genügend H^3 -MT entstehen zu lassen. Jedoch spricht ein Befund - zumindest bei Kontrolltieren - gegen diese Annahme: Post-mortal entstehen neben MT auch größere Mengen NM (Faiman et al., 1973). Wäre die angeführte Schlußfolgerung für das H^3 -MT richtig, so müßte auch das H^3 -NM unter den Präparationsbedingungen entstehen. Dies ist aber in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall. H^3 -NM zeigt von allen untersuchten Substanzen bei Kontrolltieren in fast allen Hirnteilen den geringsten Anteil an der Gesamtaktivität. Es erscheint daher wahrscheinlich, daß die in der vorliegenden Arbeit bestimmten H^3 -MT-Anteile bei Tupajas den natürlichen Verhältnissen entsprechen.

Da nach KEHR (1976) die Änderung des MT ein gutes Maß für die Intensität des DA-Stoffwechsels darstellt, müßte bei belasteten Tupajas insgesamt auf eine Zunahme des DA-Stoffwechsels geschlossen werden, und zwar auch für Gebiete wie das basale Vorderhirn, wo anscheinend Synthese und Umsatz sinken (s.o.). Dieser generelle Anstieg des H^3 -MT in fast allen Hirnteilen - mit Ausnahme des Hippocampus - bleibt unklar; ebenso die Tatsache, daß H^3 -MT in einigen Hirnteilen (Cortex, Cerebellum, basales

Vorderhirn) bei Stresstieren der Hauptmetabolit des DA-Stoffwechsels ist.

d. Noradrenerger Stoffwechsel

NORADRENALIN (NE)

Die meisten Untersuchungen an Mäusen und Ratten zeigen bei chronischer Belastung eine Erhöhung des Gehaltes und Umsatzes des zentralnervösen Noradrenalins (Zusammenfassung: Stone, 1975). Sieht man von den quantitativen Unterschieden ab, so ist auch bei Tupajas eine Erhöhung des NE-Umsatzes an der vermehrten Bildung der H^3 -Metaboliten in allen Hirnteilen belasteter Tiere festzustellen. Diese Steigerung wird auf eine erhöhte elektrische Aktivität der noradrenergen Neurone und der damit verbundenen Zunahme der NE-synthetisierenden Enzyme Tyrosinhydroxylase und Dopamin- β -Hydroxylase zurückgeführt (Musacchio et al., 1969; Roffman et al., 1973). Ungeklärt ist allerdings die Frage, ob länger andauernde Belastung morphologische Änderungen an zentralnervösen noradrenergen Neuronen auslösen kann. Plastisches Verhalten und die Fähigkeit zum Auswachsen wird für die noradrenergen Neurone diskutiert (Zusammenfassung: Moore, 1975). Untersuchungen an Hirnhomogenaten chronisch kampfgestresseter Mäuse legen aufgrund der veränderten Aufnahmekinetik für Noradrenalin den Schluß nahe, daß möglicherweise neue noradrenerge Terminale gebildet worden sein könnten (Henley et al., 1973). Durch diese Befunde wäre die Zunahme des NE nicht allein über die gesteigerte Synthese durch erhöhte Enzymaktivität, sondern auch durch die Bildung neuer Synapsen zu erklären.

Erstaunlich ist die Zunahme des H^3 -NE-Gehaltes und -Stoffwechsels unter Belastung im basalen Vorderhirn (BAS) einem Hirngebiet, dem vorwiegend dopaminerge Innervation zugeschrieben wird (Ungerstedt, 1971, s.a. Tab. 28). Bei Tupajas ist das H^3 -DA/ H^3 -NE-Verhältnis im BAS unter Kontrollbedingungen $16,6 \pm 3,5$, was in der Größenordnung anderer Tierarten liegt*. Nachdem der H^3 -NE-Gehalt im BAS bei Tupajas unter Kontrollbedingungen wahrscheinlich kein Artefakt darstellt, bleibt die Frage, warum der H^3 -NE-Stoffwechsel im BAS unter Belastung steigt.

* Rodentia: ca. 23, Lagomorpha: 5, Hund: 59, Affe: ca. 4
Werte berechnet nach HOLZBAUER und SHARMAN, 1972

Die Erhöhung im BAS könnte einmal auf einer Zunahme des H^3 -NE-Stoffwechsels in der Stria terminalis beruhen. Für dieses Hirngebiet ist eine starke noradrenerge Innervation nachgewiesen (Ungerstedt, 1971), es wurde jedoch aus präparationstechnischen Gründen zusammen mit dem BAS herausgenommen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für den Anstieg des H^3 -NE-Gehalts unter Belastung im BAS ergibt sich durch erst in letzter Zeit veröffentlichte Befunde: So konnten ROSS und REIS (1974) das für die Bildung von Noradrenalin aus Dopamin notwendige Enzym Dopamin- β -Hydroxylase im Neostriatum nachweisen. Histologisch konnte die Existenz einer noradrenergen Innervation des Neostriatums von MOORE (1977) gezeigt werden. Wie aber die Befunde - Existenz noradrenerger Innervation im Neostriatum und bei Tupaja Anstieg des H^3 -NE-Gehalts unter Belastung - funktionell zu beurteilen sind, kann z.Z. noch nicht gesagt werden, da man weder die Ursprungsorte dieser noradrenergen Axone kennt, noch weiß, wie und auf welche Neurone die Axonterminale endigen.

NORMETANEPHRIN (NM)

Die in der Literatur angeführten Ergebnisse über das Verhalten des NM unter Belastung sind widersprüchlich. So fanden THIERRY und Mitarbeiter (1968) und SCHILDKRAUT und Mitarbeiter (1971) eine Zunahme des NM-Gehaltes nach Fußschock bzw. Elektrokonvulsivem Schock (ECS) in allen von ihnen präparierten Hirnteilen. LADISICH und Mitarbeiter (1969) fanden nach ECS nur im Hypothalamus und Cerebellum eine Zunahme, während sich im restlichen Gehirn keine Veränderungen zeigten. BLISS und Mitarbeiter (1968) fanden im Gesamthirn bei Fußschock keine Änderung im NM-Gehalt.

Nach heutigen Vorstellungen ist NM eine wichtige Zwischenstufe, die sich für gewöhnlich aber nicht anreichert und schnell über eine Aldehyd-Zwischenstufe zu $MHPG-SO_4$ abgebaut wird (Glowinski und Iversen, 1966; Schanberg et al., 1968 a). Für Kontrollen scheint sich diese Ansicht bei Tupajas zu bestätigen: H^3 -NM hat von den untersuchten Metaboliten in fast allen Hirnarealen bei Kontrollen die niedrigsten relativen Konzentrationen.

Von einigen Autoren wird bei chronischem Stress ein Absinken der Monoaminoxidase-Aktivität durch hohe Corticoidkonzentrationen im Blut und deren hemmenden Einfluß auf die Monoaminoxidase (MAO) berichtet (Zusammenfassung: Broverman et al., 1974). Für Tupajas ist unter Belastung ein Anstieg der Corticoidkonzentration im Serum nachgewiesen (v.Holst, 1977; Düren, 1977); damit ist auch ein möglicher Hemmeinfluß auf die MAO nicht auszuschließen. Allerdings dürften dann bei einer MAO-Hemmung die desaminierten Produkte des NE bei den unterschiedlichen Belastungsformen - auch beim Tupaja - nicht ansteigen (Zusammenfassung: Stone, 1975). Der Anstieg des H^3 -NM unter Belastung wäre in unserem Fall auf eine Steigerung des H^3 -NE-Umsatzes aus neusynthetisiertem H^3 -NE zurückzuführen (Schildkraut et al., 1971).

WEITERE METABOLITE DES NORADRENERGEN STOFFWECHSELS

Die im allgemeinen gebräuchliche Verwendung von MHPG- SO_4 als Index zentralnervöser noradrenerger Aktivität ist problematisch. Einmal wird MHPG bei verschiedenen Arten unterschiedlich stark sulfoniert (Schanberg et al., 1968 a); es ist deshalb die Bestimmung des Gesamt-MHPG notwendig. Zweitens können andere Metaboliten statt MHPG- SO_4 das Hauptprodukt des noradrenergen Abbauweges stellen. CHASE und Mitarbeiter (1971) bezeichnen VMA als Hauptmetaboliten beim Hund. Diese Untersuchung beschränkt sich allerdings auf Urinbestimmungen und spiegelt daher nicht unbedingt den Stoffwechsel im Gehirn wieder. In letzter Zeit wird von STONE (1976) und LANGER und Mitarbeitern (1976) die Theorie vertreten, daß neusynthetisiertes und ausgeschüttetes NE bei Ratten bevorzugt zu DHPG- SO_4 umgewandelt wird.

Bei Kontrollen scheint H^3 -MHPG in den meisten Hirnteilen von Tupajas der Hauptmetabolit zu sein (Tab. 34). Sie unterscheiden sich somit nicht von den meisten anderen untersuchten Arten.

Bei Belastung tritt jedoch bei Tupajas in einigen Hirnteilen eine Verschiebung von den glykolischen zu den sauren Metaboliten des NE-Stoffwechsels ein (Tab. 34). Dabei ist eine Anreicherung von Hirngewebe mit sauren Metaboliten aus dem Blut weitgehend auszuschließen, da sie die Bluthirnschranke nicht passieren können (Andén et al., 1963). Als mögliche Erklärung für diesen, nach meinem Wissen in der Literatur noch nicht

beschriebenen Befund werden zwei Hypothesen angeführt:

1. Die Säuren VMA und DHMA sowie die Alkohole MHPG und DHPG leiten sich von intermediären Aldehyden ab. Sollen mehr Säuren als Alkohole gebildet werden, so ist im Stoffwechsel eine Umstellung von Reduktion zu Oxidation über eine Aktivierung der Aldehyddehydrogenase notwendig (s. Anhang: Stoffwechselschema). Beweise für diese Annahme stehen noch aus. Jedoch scheint der umgekehrte Fall, Aktivierung des reduktiven Weges, möglich zu sein (Sandler und Youdin, 1968; Turner et al., 1974): Unter Normalbedingungen findet man beim Menschen im Urin ein VMA/MHPG-Verhältnis von ca. 2:1. Nach Gabe von Reserpin steigen die Konzentrationen beider Verbindungen im Urin stark an; der Anstieg von MHPG ist jedoch stärker und es kommt zu einer Verschiebung des VMA/MHPG-Verhältnisses auf 1:1. Die Autoren erklären das mit einer Zunahme der Alkoholdehydrogenaseaktivität.

2. Die im ZNS von Säugetieren gebildeten Sulfatkonjugate der Metabolite des noradrenergen und dopaminergen Systems (HVA, DOPAC, VMA, MHPG) werden über ein probenecid- und temperatursensitives Transportsystem aus dem ZNS ins Blut abgegeben (Zusammenfassung: Meek und Neef, 1972).

Die morphinähnliche Verbindung M.99 bewirkt ebenso wie Probenecid eine Blockierung des HVA-Abtransportes und damit eine Anreicherung dieser Verbindung im ZNS. Gleichzeitig führt es beim Tier zu einem starken Abfall der Körpertemperatur. Der Anstieg der HVA-Konzentration kann durch Erwärmen des Tieres unterbunden werden (Sharman, 1966).

Bei Gabe von Probenecid steigen in der Cerebrospinalflüssigkeit beim Menschen HVA (ca. 700%) und VMA (ca. 100%) stärker an als MHPG (ca. 30%) (Jimmerson et al., 1975). In dieser Arbeit wurden die unkonjugierten Metabolite bestimmt. Dabei ist zu beachten, daß die Anreicherung von freiem MHPG nach Probenecidgabe geringer ist als die des Sulfatkonjugates (Gorden et al., 1973).

Aus diesen Ergebnissen ließe sich für Tupajas die unter Belastung in einigen Hirnteilen beobachtete Verschiebung von glykolischen zu sauren Metaboliten folgendermaßen interpretieren:

Bei chronisch belasteten Tieren fällt nach unseren Befunden die Rectaltemperatur innerhalb von vier Tagen im Mittel um 5°C . Dies führt zu einer mehr oder weniger starken Hemmung des temperatursensitiven Abtransportsystems im ZNS, wobei die Hemmung je nach Metabolit bzw. seinem Konjugationszustand unterschiedlich stark sein dürfte. Die im Vergleich zu MHPG (hier wird anscheinend nur der Abtransport des konjugierten, jedoch nicht der des freien Metaboliten vollständig unterbunden) stärkere Blockierung des VMA-Abtransportes könnte die Verschiebung des Metabolitenverhältnisses durch den stärkeren Anstieg des VMA im Vergleich zum MHPG ergeben.

Beide Erklärungen zur Verschiebung des Metabolitenverhältnisses sind Hypothesen, die erst auf ihre Richtigkeit überprüft werden müssen, zumal fraglich erscheint, ob Vorgänge in der Cerebrospinalflüssigkeit und dem Hirngewebe gleichgesetzt werden können. Es ist zudem ungeklärt, inwieweit ein Absinken der Rectaltemperatur unter Belastung mit einer Abnahme der Temperatur im ZNS einhergeht.

2. Periphere Vorgänge

a. Blut

Der bei Tupaja unter chronischer Belastung gefundene leichte Anstieg des freien H^3 -Tyrosin im Serum wurde auch für akut belastete Ratten beschrieben (Husztí und Kennessey, 1976). Diese Autoren fanden zudem, daß einmalige Immobilisation zu einem Abfall des Einbaus von H^3 -Tyrosin in Protein führt. Dies wird auf die allgemein hemmende Wirkung der Glucocorticoide auf die Proteinsynthese zurückgeführt (Zusammenfassung: Litwack und Singer, 1972). Nachdem bei Tupajas unter Belastung die Glucocorticoidkonzentration ansteigt (Düren, 1977) und die Gesamteiweißkonzentration im Blut abfällt (s. Tab. 6), könnte der H^3 -Tyrosinanstieg im Blut trotz des gesteigerten Verbrauches im ZNS und im Nebennierenmark auf eine verminderte Proteinsynthese zurückgeführt werden.

Die Mengen von Adrenalin und Noradrenalin im Blut werden von vielen Autoren als Index für die Nebennierenmark-Aktivität und damit als Maß für die Intensität einer Belastung verwendet (Zusammenfassung: Selye, 1976).

Aussagen über die Aktivität des Nebennierenmarks wären jedoch nur bei Bestimmung dieser beiden Hormone aus dem Nebennierenvenenblut möglich, da sie im peripheren Blut durch verschiedene variierende Faktoren wie z.B. neuronale und extraneuronale Aufnahme oder metabolische Inaktivierung beeinflusst werden. Die Aussagekraft der NE- und AD-Bestimmung im Blut ist daher zweifelhaft (Göthert et al., 1975 ; Callingham und Barrand, 1976). Zudem hat die Äthernarkose einen Einfluß auf die AD- und NE-Menge im Blut, da sie eine vermehrte Ausschüttung der beiden Nebennierenmarkhormone bewirkt (Zusammenfassung: Göthert et al., 1975). Aus den genannten Gründen scheint eine Diskussion der im Blut von Tupaja gefundenen H^3 -NE und H^3 -AD-Werte nicht sinnvoll.

Von den Endprodukten des noradrenergen Stoffwechsels wird VMA als Hauptmetabolit des peripheren, MHPG als des zentralnervösen Abbaues beschrieben (Mass und Landis, 1968). Detaillierte Untersuchungen über die Auswirkungen belastender Situationen auf die MHPG- und VMA-Konzentration im Blut stehen nach meinem Wissen bisher aus. Nur bei Affen wurde unter Belastung im Blut ein Anstieg der MHPG-Konzentration festgestellt. Dabei ist je nach Schwere der Belastung eine erhöhte arteriovenöse Differenz und eine erhöhte Plasmakonzentration des Glykols festzustellen (Mass et al., 1976). Ansonsten beziehen sich die Arbeiten über MHPG-/VMA-Änderungen unter Belastung fast ausschließlich auf Urinuntersuchungen (Zusammenfassung: Selye, 1976). Es soll hierbei eine Beziehung zwischen der Konzentrationsänderung im Blut und im Urin bestehen. So existiert z.B. ein signifikanter Anstieg von MHPG in der Urinkonzentration bei Marinefliegern, die auf Flugzeugträgern landen (Rubin et al., 1970). Befunde über einen VMA-Anstieg unter Belastung stehen noch aus. So bewirkt eine zweitägige Kältebelastung (15°C) beim Menschen zwar einen Anstieg der Urinkonzentration von MHPG, die VMA-Ausscheidung ist hingegen nicht beeinflusst (Cymerman und Francesconi, 1975). Änderungen in der VMA-Urinkonzentration sind nur aus Untersuchungen Manisch-Depressiver bekannt (Zusammenfassung: Selye, 1976).

Die erhöhten relativen Konzentrationen von H^3 -MHPG und H^3 -VMA im Blut chronisch belasteter Tupajas (Tab. 36) spiegeln für das H^3 -MHPG wahrscheinlich den erhöhten Stoffwechsel der zentralnervösen Neurone

und den damit vermehrten Abtransport dieses Metaboliten aus dem ZNS wieder. Beim Anstieg der H^3 -VMA ist die Zuordnung nicht so einfach, da nur über Doppelmarkierungsmethode die zentralnervösen und peripheren Vorgänge zu unterscheiden wären.

Nachdem bei Tupajas unter chronischer soziopsychischer Belastung die Nierenfunktion mehr oder weniger stark beeinträchtigt ist (v.Holst, 1972), könnten zudem die im Blut gemessenen Metabolite erhöht sein und somit die Werte verfälschen. Diese Überlegung muß jedoch für den vorliegenden Fall mit Einschränkung betrachtet werden, da sich die Harnstoff-N-Konzentration unter Belastung nicht wesentlich verändert (Tab. 6).

b. Nebennieren

Nach Gabe von H^3 -Tyrosin sind im ZNS der Ratte nach ca. 10 - 30 Minuten die funktionellen Katecholamin-Pools gleichmäßig mit radioaktiven Verbindungen gesättigt. Die spezifische Aktivität in diesen Pools bleibt dann für etwa 2 Stunden konstant (Zigmond und Wurtman, 1970; Nybäck und Sedvall, 1970). Im Gegensatz dazu ist nach Gabe von H^3 -Tyrosin im Nebennierenmark nach über 2 Stunden noch keine Gleichgewichtseinstellung zwischen der markierten Vorstufe und den Aminen AD und NE festzustellen (Burack und Draskóczy, 1964). Der bei Tupajas unter Kontrollbedingungen geringe H^3 -Tyrosin-Anteil ist möglicherweise auf diese zum ZNS unterschiedliche Aufnahmegeschwindigkeit zurückzuführen. Der Abfall des H^3 -Tyrosins unter Belastung deutet jedoch ebenso wie bei den Hirnteilen auf einen erhöhten Verbrauch der Vorstufe hin (Tab.38).

Chronische soziopsychische Belastungen führen im Nebennierenmark von Mäusen zu einem Anstieg und erhöhten Umsatz der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sowie zu einer Zunahme der Aktivitäten ihrer Synthesenzyme Tyrosinhydroxylase, Dopamin- β -Hydroxylase und Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase⁸. Für Tupajas konnte unter soziopsychischem Stress eine Zunahme der Tyrosinhydroxylase-Aktivität in der Nebenniere gezeigt werden (Raab und Stroz, 1976). Dieses Ergebnis stützt den in der vor-

8. Welch und Welch, 1969; Henry et al., 1971; Ng et al., 1973

liegenden Arbeit bei Tupajas unter gleichen Versuchsbedingungen gefundenen Anstieg des H^3 -Amin-Anteils (Gesamt- H^3 -AD und - H^3 -NE). Die großen Streuungen im H^3 -AD-Anteil bei Kontroll- und Stresstieren könnten entweder auf genetisch bedingten Unterschieden in der Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase-Aktivität oder unterschiedlich starke Belastung der Tiere zurückzuführen sein (Barchas et al., 1975; s.a.S.43).

Nur in wenigen Arbeiten wird von einem meßbaren Auftreten des DA in der Nebenniere berichtet (Zusammenfassung: Holzbauer und Sharman, 1972; Gorgas und Böck, 1976). Deshalb überraschte der hohe Anteil von H^3 -DA in der Nebenniere sowohl unter Kontroll- als auch Stressbedingungen. Dieser Gegensatz zu den Literaturwerten läßt sich möglicherweise durch Befunde von POGGIOLI und Mitarbeitern (1976) erklären. Sie fanden in der Nebenniere akut belasteter Ratten (Schwimmstress) bzw. Nervus splanchnicus-Stimulation innerhalb einer Stunde einen starken Anstieg (ca. 200%) der DA-Synthese, ohne daß sich dabei der DA-Umsatz zu Noradrenalin bzw. Adrenalin erhöhte.

Überträgt man diese Ergebnisse auf die Situation bei Tupajas, so könnte der hohe H^3 -DA-Anteil bei Kontrolltieren möglicherweise durch die Äthernarkose (Nervus splanchnicus-Stimulation, s. Göthert et al., 1975) und das "handling" der Tiere bedingt sein. Bei den Stresstieren käme zu dieser methodisch bedingten Stimulation der H^3 -DA-Synthese zusätzlich die oben beschriebene Aktivierung des Katecholaminstoffwechsels. Beide Werte entsprächen somit nicht den natürlichen Verhältnissen. Für Kontrollen wäre nur die Reaktivität des DA-Synthesystems auf eine akute Belastung beschrieben; bei den Stresstieren würde sich die (noch vorhandene) Reaktivität des Syntheseapparates auf die durch Belastung bedingte Synthesesteigerung addieren.

Wie groß der Einfluß der Kurzzeinnarkose auch auf andere Parameter wie z.B. den Transmitterstoffwechsel im ZNS war und ob er von der mit der Injektion verbundenen Erregung des Tieres zu unterscheiden ist, kann nicht gesagt werden. Für Langzeinnarkosen (ca. 90 Minuten) konnte bei Halothan oder Cyclopropan bisher nur eine Änderung der DA- und NE-Konzentrationen (Zunahme ca. 60%) im Locus coeruleus, Nucleus accumbens und dem zentralen Höhlengrau beobachtet werden. Ein Narkoseeinfluß auf die verschiedenen Projektionsgebiete war jedoch nicht festzustellen (Roizen et al., 1976).

Die schnelle Reaktion des Synthesystems auf Stimulation steht jedoch in Widerspruch zu den Ergebnissen von KVETNANSKY und Mitarbeitern (1969; 1971). Sie fanden einen Anstieg der Tyrosinhydroxylase-Aktivität in den Nebennieren von Ratten erst nach einigen Tagen Immobilisations- bzw. Kältestress.

Nach neueren Untersuchungen scheint der Mechanismus, der zu einem Anstieg der Katecholaminsynthese im Nebennierenmark führt, nicht allein neuronal über markinnervierende Neurone kontrolliert zu sein. Vielmehr kommt bei der Regulation und Induktion der Nebennierenmarkenzyme der Wechselwirkung zwischen mark- und rindeninnervierenden Neuronen im Zusammenspiel mit der Aktivität der Glucocorticoide eine große Bedeutung zu (Ciaranello et al., 1976). Momentan kann noch nicht entschieden werden, ob dieser Mechanismus oder die Aufhebung der postulierten Endprodukthemmung der Tyrosinhydroxylase durch die Amine Adrenalin und Noradrenalin für die verstärkte Synthese des Dopamins verantwortlich ist.

Ein anderer z.Z. noch nicht erklärbarer Befund ist das in den Nebennieren im Vergleich zu anderen untersuchten Strukturen bei Tupajas - sowohl bei Kontroll- wie auch bei Stresstieren - vermehrte Auftreten der Metabolite aus dem Katecholaminstoffwechsel. Ähnliche Befunde, nämlich einen Anstieg der O-methylierten Säuren aus dem Katecholaminstoffwechsel in den Nebennieren akut belasteter Ratten, werden von HUSZTI und KENNESSY (1976) berichtet. Beide Befunde sind verwunderlich, da in der Nebenniere nur von einem Auftreten der Monoaminoxidase nicht aber von dem zur O-Methylierung notwendigen Enzym Catechol-O-Methyltransferase berichtet wird (Zusammenfassung: Blaschko und Muscholl, 1972). Eine Kontamination des Nebennierengewebes über die im Blut enthaltenen Metaboliten scheint deshalb nicht ganz ausgeschlossen.

II. Deutung der Veränderungen

Bei Tupajas scheint unter chronischer soziopsychischer Belastung eine generelle Aktivierung des zentralnervösen noradrenergen Systems vorzuliegen. Für das dopaminerge System sind die Befunde nicht so einheitlich. Für das basale Vorderhirn scheint eine Abnahme der Aktivität des dopaminergen Systems unter chronischer soziopsychischer Belastung wahr-

scheinlich. Wie der Abfall des H^3 -DA-Anteils in Septum und Amygdala zu bewerten ist, muß offen bleiben. Für das Verhalten des dopaminergen Systems im basalen Vorderhirn decken sich die Befunde mit den Ergebnissen an Ratten nach vierstündiger Immobilisation (Lidbrink et al., 1972). Korrelationen zwischen zentralnervösen und peripheren Vorgängen waren nicht herzustellen.

Vom Versuchsansatz her sollten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Befunden über den Serotoninstoffwechsel bei Tupajas in verschiedenen Hirnteilen in Verbindung gesetzt werden (Raab, 1971). Denkbar wäre, daß Änderungen im Serotonin- und Katecholaminstoffwechsel verschiedener Hirnteile auf Verschiebung des ergotropen-tropotropen Gleichgewichts unter chronischer Belastung hinweisen könnten. Die Anregung dazu lieferte eine Arbeit von ELEFThERIOU und CHURCH (1968). Sie konnten bei über 16 Tage hinweg bekämpften Mäusen in Amygdala, Hypothalamus und frontalem Cortex weitgehend ein gegenläufiges Verhalten der Serotonin- und Noradrenalin-konzentration zeigen. Bei Tupajas war jedoch für keines der untersuchten Hirnteile eine derartige Beziehung herzustellen.

So bleibt als Problem die Frage nach den möglichen Interaktionen der beiden katecholaminergen Systeme (s.a. Antelman und Caggiola, 1977) sowie deren Verbindung zu anderen Transmittersystemen im ZNS. Will man die Befunde über die Stoffwechselaktivitäten der beiden katecholaminergen Transmittersysteme im ZNS von Tupajas funktionell beurteilen, steht man vor der Frage, ob die dopaminergen und noradrenergen Neurone stimulierende oder inhibierende Funktion haben.

Für die noradrenergen Neurone sind die Ergebnisse in diesem Punkt widersprüchlich, doch scheinen sie eher inhibitorisch zu wirken. Für die dopaminergen Neurone in den basalen Ganglien wird eine inhibitorische Wirkung auf die in diesem Gebiet befindlichen cholinergen Interneurone angenommen. Daneben können dopaminerge Neurone auch stimulierend wirken wie z.B. auf die Ausschüttung von Follikelstimulierenden Hormon (FSH) und Prolaktin (Zusammenfassung: Vogt, 1973).

Daraus erhebt sich die Frage, ob die erhöhte zentrale Sympathikusaktivität unter chronischer Belastung - gemessen an erhöhter Synthese und Umsatz von Noradrenalin und Dopamin - in einer inhibitorischen Funktion auf stark aktive andere neuronale Systeme besteht, oder ob beide katecholaminergen Systeme selber den gestörten oder überaktiven Verhältnissen unterliegen (Vogt, 1973). Nachdem anscheinend die zentralnervösen Wirkungen der einzelnen Transmittersysteme, ihre gegenseitigen Verbindungen und Aktivitätsregulationen noch weitgehend unbekannt sind, erscheint eine Funktionen verknüpfende Diskussion der Stoffwechselintensitäten einzelner Transmittersysteme (z.B. noradrenerges, dopaminerges und serotonerges System) in verschiedener Hirnteilen z.Z. noch nicht sinnvoll.

Neben den vorwiegend mechanistisch ausgerichteten Problemen - wie Verknüpfung von Transmittersystemen - ist bei der Untersuchung von Stressreaktionen die Kenntnis der zentralnervösen und damit auch der emotionalen Interpretation einer Versuchssituation durch das Tier von Bedeutung. Dabei scheint das "coping with stress" einen wichtigen Einfluß auf die Stärke der physiologischen Reaktion eines Organismus auf belastende Reize zu haben (Lazarus, 1966; Weiss et al., 1970). Ist die Reaktion des Organismus auf den Reiz (Stressor) erfolgreich, kann die Intensität des Stressors reduziert werden. Meistens sind jedoch die Reaktionen auf den Stressor inadäquat und ineffizient, wobei die Antwort die Wirkung des Stressors nicht reduziert, sondern selbst als Stressor wirken kann (Stone, 1975). So zeigt sich z.B. im Gehirn von Ratten, die Elektroschock oder Schwimmstress auf verschiedene Weise aktiv vermeiden können, ein geringerer NE-Stoffwechsel als bei Tieren, die dem Schock oder Schwimmen ohne Kontroll- oder Ausweichmöglichkeiten ausgesetzt sind (Zusammenfassung: Weiss et al., 1976).

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tupajas waren unter den Stresstieren einige, die möglicherweise adäquater und effizienter auf soziopsychische Belastung reagieren konnten, d.h. eine bessere "coping"-Reaktion zeigten. Das ist am geringeren Gewichtsverlust, dem geringeren Cholesteringehalt im Serum und der Reaktion einiger zentralnervöser Parameter für die Tiere B56, 61BS, K7 und 56BS zu sehen (Abb. 4; Tab. 7; Tab. 8; Tab. 17 b). Ähnliche Ergebnisse zeigen vergleichbare Untersu-

chungen an Tupajas unter Kampfstress (die unterlegenen Tiere wurden nach dem Kampf mit einer undurchsichtigen Wand vom Sieger getrennt) und soziopsychischem Stress (die Tiere wurden nach dem Kampf mit einem Drahtgitter voneinander getrennt). Tiere aus Kampfstressversuchen verlieren - verglichen mit soziopsychisch gestressten Tieren - täglich weniger Gewicht, haben leichtere Nebennieren und eine geringere Tyrosinhydroxylase - Aktivität in der Nebenniere und in einigen Hirnteilen (Raab und Storz, 1976). Auch scheint in ihrem Verhalten ein beobachtbarer Unterschied zu bestehen. So ist bei soziopsychisch gestressten Tieren im Mittel die lokomotorische Aktivität herabgesetzt und die Schwanzhaare sind fast ständig gestäubt. Kampftiere zeigen keine derartigen Veränderungen im Verhalten; die Schwanzhaare sind nur während des Kampfes und kurze Zeit danach gestäubt (Raab, 1971). Nach v.HOLST (1969) ist bei Tupajas die Aufrichtung der Schwanzhaare ein Index für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. In einer anderen Untersuchung berichtet derselbe Autor von drei chronisch soziopsychisch gestressten Tieren, die anscheinend während des Versuches gelernt hatten, daß sie der dominante Artgenosse nach Trennen durch die Gitterwand nicht länger angreifen kann und die sich daraufhin trotz fortgeführter Unterwerfung wieder erholten (v. Holst, 1972).

Wegen fehlender Verhaltensuntersuchungen bei den in dieser Arbeit als "leichtgestresst" bezeichneten Tieren kann nicht gesagt werden, ob bei ihnen eine geringere Aktivierung des sympathischen Nervensystems vorlag. Die neurochemischen Ergebnisse lassen in dieser Frage auch keine eindeutige Aussage zu. Allerdings erscheinen folgende Befunde doch bedeutsam:

1. Leichtgestresste Tiere verhalten sich im Gegensatz zu schwergestressten in ihrem H^3 -Tyrosin-Anteil im Thalamus und frontalen Cortex eher wie Kontrollen (Tab. 8).
2. Für das H^3 -DOPAC im frontalen Cortex ist ein signifikanter Unterschied zwischen leicht- und schwergestressten Tieren festzustellen (Tab. 17 b).

Über die Ursachen derartiger Reaktionen können z.Z. nur Vermutungen angestellt werden. Bei der Verwendung von Wildfängen ist denkbar, daß genetische Einflüsse eine Rolle spielen könnten. So zeigen Untersuchungen an Mäusen für die einzelnen Stämme verschiedene Umsatzgeschwindigkei-

ten für Noradrenalin und Adrenalin in der Nebenniere, unterschiedliche Enzymaktivitäten (Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase, Tyrosinhydroxylase) in der Nebenniere und im ZNS sowie verschiedene Regulationsmechanismen bei der Ausschüttung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde von humoral über neuro-humoral bis rein neuronal⁹. Weiterhin wird bei hypertensiven Ratten im Gegensatz zu normotensiven (Wistar/NIH) im ZNS eine verringerte Aufnahme von Tyrosin in die Katecholamin-Pools festgestellt (Yamabe et al., 1973). Rückwirkungen der unterschiedlichen (Synthese)-Aktivitäten auf Verhalten und Belastbarkeit sind folglich nicht auszuschließen, da die Katecholamine in Peripherie und im ZNS eine enge Beziehung zu Verhaltenszuständen haben (Schildkraut und Kety, 1967). Eine Verbesserung sollte daher durch die Verwendung genetisch einheitlichen Tiermaterials möglich sein. Andererseits hoffen wir aber durch die Verwendung von genetisch uneinheitlichem Material im Labor physiologische Reaktionen erfassen zu können, die den Verhältnissen in einer natürlichen Population nahe kommen und dort auch Bedeutung haben könnten.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit bietet sich über die unterschiedliche Ontogenie der einzelnen Versuchstiere. Bei Mäusen kann Unterernährung der Mutter während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Inkorporation von H³-Tyrosin und einem verringerten Dopamin- und Noradrenaliningehalt im ZNS führen (Lee und Dubos, 1972). Werden schwangere Ratten während einer kritischen Phase (15. bis 19. Tag der Schwangerschaft) mit Elektroschocks behandelt, so zeigen die männlichen Nachkommen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten zentralnervösen Noradrenalinstoffwechsel (Huttunen, 1971). Auch für in Gefangenschaft gezüchtete Tupajas konnte der Einfluß des ontogenetischen Faktors auf die Entwicklung der Tiere gezeigt werden. Dabei können Störungen in der Jugend durch Artgenossen oder andere Faktoren bei adulten Tieren zu geringerem Körpergewicht, geringerer Größe, einer unterschiedlichen Reaktion auf Belastung u.ä. führen (v.Holst, 1969).

9. Eleftheriou, 1971; Ciaranello et al., 1972 a,b; Barchas et al., 1975; Tiplady et al., 1976

Inwieweit einer der angeführten Faktoren oder ein Zusammenspiel beider die stoffwechselphysiologischen Grundlagen zur Ausprägung der unterschiedlichen Reaktionen von Tupajas unter chronischer soziopsychischer Belastung bilden, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

E. TABELLEN

	Tier	Körper- gewicht (g)
Kontrollen	50	171
	19	212
	28	214
	D6	227
	D9	212
	A25	192
	58BS	168
Stressiere	K7	165
	A84	205
	B56	160
	E35	165
	E39	205
	56BS	195
	61BS	195

Tab.1. Gewichte der Versuchstiere in Gramm. Bei den Stress-
tieren sind die Ausgangsgewichte
angegeben

Arbeits- abschnitt	Versuch ohne Gewebe	Versuch mit Gewebe
I	0,5	8,8
II	4,5	9,8
III	5,0	12,2
IV	10,0	10,0

Tab. 2. Verluste im Verlauf der verschiedenen Arbeitsgänge bei Versuchen mit und ohne Gewebe. Angegeben sind die mittleren Verluste (aus je drei Versuchen) in Prozent der eingesetzten Aktivität (I) bzw. der Gesamtaktivität nach Abschluß eines Arbeitsabschnittes (II - IV)

	Bray- Solution	Roth- Scintigel	Unisolve	1/5 Triton
H ³ -TY	12	100	78	100
H ³ -DOPA	59	66	66	66
H ³ -DA	48	45	54	49
H ³ -NE	49	60	57	86
H ³ -NM	53	58	81	71

Tab. 3. Prozentuale Wiederfindung H³-markierter Substanzen in unterschiedlichen Scintillationslösungen nach Elution vom Plattenmaterial

Hirnteil	Mittelwert mg	Abweichung %
Cerebellum	369, .	11,6
Cortex	601,8	8,4
Frontaler Cortex	258,9	13,9
Basales Vorderhirn	289,3	5,3
Amygdala	184,3	10,7
Hippocampus	182,8	7,9
Septum	98,8	9,3
Lamina tecti	152,0	4,5
Thalamus	151,8	10,1
Hypothalamus	151,8	10,3
Mesencephalon	238,1	6,7

Tab.4. Gewichte der Hirnteile männlicher Tupajas.
Angabe ist jeweils der Mittelwert von 14 Tieren
und die Abweichung in Prozent vom Mittelwert

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress	
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	n
Nebennieren	16,72 $\pm$ 0,46	6	25,28 $\pm$ 1,26 ^c	7
Analdrüsen	66,92 $\pm$ 5,68	7	41,43 $\pm$ 2,67 ^b	7
Prostata	107,81 $\pm$ 12,91	7	72,59 $\pm$ 9,79 ^a	7
Samenblasen	219,90 $\pm$ 28,93	7	117,68 $\pm$ 14,95 ^b	7
Nebenhoden	118,62 $\pm$ 6,32	7	82,67 $\pm$ 5,96 ^b	7
Hoden	842,11 $\pm$ 57,81	7	593,70 $\pm$ 55,75 ^b	7
Nieren	1445,16 $\pm$ 58,40	7	1531,72 $\pm$ 143,38	7
Milz	164,74 $\pm$ 19,71	7	192,38 $\pm$ 47,63	7
Herz	1060,71 $\pm$ 43,88	6	956,96 $\pm$ 80,51	7

Tab. 5. Organgewichte männlicher Tupajas unter Kontroll- und Stressbedingungen in mg. Angegeben ist der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler (M $\pm$ SE) in mg. Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben: a: $p \leq 0,05$; b: $p \leq 0,01$; c: $p \leq 0,001$.
n = Anzahl der Tiere

	Kontrollen			Sozialer Dauerstress		
	M + SE		n	M + SE		n
Harnstoff-N (mg) in 100 ml Serum	28,39+	3,28	7	46.66+	14,85	7
Gesamteiweiß (g) in 100 ml Serum	6,83+	0,16	7	5,43+	0,16 ^c	7
Hämoglobin (g) in 100 ml Blut	18,56+	0,98	6	13,85+	1,17 ^a	7
Cholesterin (mg) in 100 ml Serum	96,44+	10,75	7	127,82+	19,85	6
Triglyzeride (mg) in 100 ml Serum	79,74+	6,9	6	99,45+	14,65	6

Tab. 6. Klinische Parameter aus dem Vollblut und Serum männlicher Tupajas unter Kontroll- und Stressbedingungen. Angegeben ist der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler (M + SE). Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben: a: $p \leq 0,05$; c: $p \leq 0,001$. n = Anzahl der Tiere

	Kontrollen	Leichtgestresst	Schwergestresst
Cholesterin (mg)	96,40±10,74	103,02±10,68	198,65±20,95
in 100ml Serum	n=7	n=4	n=2
	$\overline{\text{---}}$ n.s. $\overline{\text{---}}$ p<0,01		
	$\overline{\text{---}}$ p<0,01		

Tab.7. Cholesteringehalt im Serum männlicher Tupajas. Angegeben sind die Mittelwerte mit ihren mittleren Fehlern ($\overline{M+SE}$) für Kontrollen, leichtgestresste (56BS, 61BS, B56, K7) und schwergestresste (E35, E39) Tiere. n = Anzahl der Tiere

Tab. 8 und 9. Relative Konzentrationen von H^3 -Tyrosin und H^3 -DOPA in verschiedenen Hirnteilen männlicher Tupajas unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen.

Angegeben ist der Mittelwert der relativen Konzentrationen mit seinem mittleren Fehler ($M \pm SE$) sowie bei Stresstieren die Änderung in Prozent vom Kontrollwert mit $M \pm SE$.

Bei H^3 -Tyrosin ergeben sich im Thalamus und frontalen Cortex nach Ausklammern der leichtgestressten Tiere aus der Stressgruppe signifikante Unterschiede zu Kontrollen (Tab. 8).

Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben:

a: $p \leq 0,05$; b: $p \leq 0,01$; c: $p \leq 0,001$

n = Anzahl der Tiere

	Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
	M + SE	n	M + SE	Werte in % der Kontroll- werte	n	M + SE	Werte in % der Kontroll- werte
<u>Tabelle 8. H³-Tyrosin</u>							
Lamina tecti	94,9 $\pm$ 1,80	7	93,4 $\pm$ 3,0	98 $\pm$ 3	7		
Mesencephalon	97,4 $\pm$ 0,46	7	93,6 $\pm$ 1,6	95 $\pm$ 2 ^a	7		
Cortex	96,1 $\pm$ 0,81	7	94,1 $\pm$ 2,1	98 $\pm$ 2	7		
Thalamus	97,2 $\pm$ 0,54	7	93,4 $\pm$ 2,4	96 $\pm$ 3	7	88,9 $\pm$ 4,7	91 $\pm$ 5 ^a
Hippocampus	94,3 $\pm$ 3,00	7	91,7 $\pm$ 2,2	97 $\pm$ 2	7		
Amygdala	96,0 $\pm$ 1,00	7	92,0 $\pm$ 2,9	96 $\pm$ 3	7		
Cerebellum	97,2 $\pm$ 0,41	7	93,7 $\pm$ 2,0	96 $\pm$ 2	7		
Frontaler Cortex	97,4 $\pm$ 0,35	7	92,9 $\pm$ 3,2	96 $\pm$ 3	7	86,8 $\pm$ 6,0	89 $\pm$ 6 ^a
Hypothalamus	98,0 $\pm$ 0,31	7	91,9 $\pm$ 2,8	94 $\pm$ 3	7		
Septum	95,1 $\pm$ 0,93	7	75,6 $\pm$ 8,6	83 $\pm$ 10	7		
Basales Vorderhirn	96,9 $\pm$ 0,30	7	88,8 $\pm$ 2,6	92 $\pm$ 3 ^a	7		

	Kontrollen			Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n		M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 9. H³-DOPA</u>						
Lamina tecti	0,73 $\pm$ 0,16	6		0,65 $\pm$ 0,12	89 $\pm$ 17	6
Mesencephalon	0,51 $\pm$ 0,10	6		1,37 $\pm$ 0,67	269 $\pm$ 132	6
Cortex	0,62 $\pm$ 0,13	5		2,69 $\pm$ 0,63	231 $\pm$ 90 ^a	6
Thalamus	0,43 $\pm$ 0,14	5		0,59 $\pm$ 0,14	138 $\pm$ 33	6
Hippocampus	1,17 $\pm$ 0,23	6		1,83 $\pm$ 0,33	155 $\pm$ 28	6
Amygdala	0,93 $\pm$ 0,19	7		2,16 $\pm$ 0,84	231 $\pm$ 90	5
Cerebellum	0,65 $\pm$ 0,08	5		1,50 $\pm$ 0,23	231 $\pm$ 41 ^a	6
Frontaler Cortex	0,74 $\pm$ 0,14	6		1,05 $\pm$ 0,13	193 $\pm$ 25 ^a	6
Hypothalamus	0,40 $\pm$ 0,09	7		1,78 $\pm$ 0,63	438 $\pm$ 150	7
Septum	1,24 $\pm$ 0,27	6		0,64 $\pm$ 0,14	52 $\pm$ 11	7
Basales Vorderhirn	0,60 $\pm$ 0,10	6		1,90 $\pm$ 0,24	318 $\pm$ 40 ^c	6

Tab. 10 -17a und 19 -21. Relative Konzentrationen von H^3 -Verbindungen aus dem dopaminergen Stoffwechsel in verschiedenen Hirnteilen männlicher Tupas unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen.

Angegeben ist der Mittelwert der relativen Konzentrationen mit seinem mittleren Fehler ($M \pm SE$) sowie bei Stresstieren die Änderung in Prozent vom Kontrollwert mit $M \pm SE$.

Für H^3 -DOPAC ergibt sich im frontalen Cortex nach Ausklammern der leicht-gestressten Tiere aus der Stressgruppe ein signifikanter Unterschied zu Kontrollen (Tab. 17a).

Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben:

a: $p \leq 0,05$; b: $p \leq 0,01$; c: $p \leq 0,001$

n = Anzahl der Tiere

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 10. Cerebellum</u>					
H ³ -DA	0,10 $\pm$ 0,02	5	0,25 $\pm$ 0,04	242 $\pm$ 38 ^a	7
H ³ -MT	0,13 $\pm$ 0,02	6	0,47 $\pm$ 0,11	385 $\pm$ 94 ^a	7
H ³ -DOPAC	0,17 $\pm$ 0,02	4	0,23 $\pm$ 0,05	131 $\pm$ 32	7
H ³ -HVA	0,05 $\pm$ 0,01	5	0,27 $\pm$ 0,08	465 $\pm$ 145 ^a	7
<u>Tabelle 11. Cortex</u>					
H ³ -DA	0,17 $\pm$ 0,02	7	0,24 $\pm$ 0,04	139 $\pm$ 25	6
H ³ -MT	0,15 $\pm$ 0,02	7	0,58 $\pm$ 0,06	365 $\pm$ 41 ^c	6
H ³ -DOPAC	0,20 $\pm$ 0,02	6	0,52 $\pm$ 0,04	261 $\pm$ 21 ^c	6
H ³ -HVA	0,06 $\pm$ 0,01	6	0,32 $\pm$ 0,06	475 $\pm$ 88 ^b	6
<u>Tabelle 12. Hippocampus</u>					
H ³ -DA	0,37 $\pm$ 0,07	6	0,86 $\pm$ 0,32	228 $\pm$ 85	6
H ³ -MT	0,30 $\pm$ 0,06	6	0,15 $\pm$ 0,01	50 $\pm$ 5	4
H ³ -DOPAC	0,25 $\pm$ 0,09	4	0,97 $\pm$ 0,24	383 $\pm$ 95 ^a	5
H ³ -HVA	0,22 $\pm$ 0,11	5	0,23 $\pm$ 0,02	102 $\pm$ 9	5
<u>Tabelle 13. Mesencephalon</u>					
H ³ -DA	0,26 $\pm$ 0,02	6	0,34 $\pm$ 0,12	130 $\pm$ 45	7
H ³ -MT	0,12 $\pm$ 0,02	5	0,33 $\pm$ 0,13	263 $\pm$ 107	6
H ³ -DOPAC	0,20 $\pm$ 0,04	5	0,63 $\pm$ 0,13	304 $\pm$ 64 ^a	7
H ³ -HVA	0,08 $\pm$ 0,02	6	0,41 $\pm$ 0,06	498 $\pm$ 77 ^c	6
<u>Tabelle 14. Thalamus</u>					
H ³ -DA	0,20 $\pm$ 0,04	6	0,30 $\pm$ 0,01	149 $\pm$ 6	6
H ³ -MT	0,06 $\pm$ 0,01	5	0,27 $\pm$ 0,07	530 $\pm$ 119 ^b	5
H ³ -DOPAC	0,27 $\pm$ 0,09	7	0,30 $\pm$ 0,11	112 $\pm$ 42	7
H ³ -HVA	0,10 $\pm$ 0,02	5	0,19 $\pm$ 0,04	192 $\pm$ 41	5

Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
	M + SE	n	M + SE	Werte in % der Kontroll- werte		n
<u>Tabelle 15. Hypothalamus</u>						
H ³ -DA	0,32+0,04	7	0,74+0,18	233 + 58 ^a		7
H ³ -MT	0,07+0,01	7	0,11+0,03	163 + 35		7
H ³ -DOPAC	0,23+0,11	5	0,74+0,43	324 + 190		7
H ³ -HVA	0,45+0,18	6	0,22+0,05	49 + 11		6
<u>Tabelle 16. Lamina tecti</u>						
H ³ -DA	0,13+0,01	6	0,46+0,23	232 + 121		7
H ³ -MT	0,15+0,05	7	0,27+0,10	178 + 69		7
H ³ -DOPAC	0,12+0,02	7	0,44+0,15	317 + 113		7
H ³ -HVA	0,10+0,03	7	0,37+0,15	343 + 146		7

Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
M + SE	n	M + SE	Werte in % der Kontroll- werte	n	M + SE Werte in % der Kontroll- werte	n
Tabelle 17 a. Frontaler Cortex						
H ³ -DA	0,32±0,05	7	0,65±0,13	201 ± 42 ^a	5	
H ³ -MT	0,11±0,01	6	0,33±0,10	363 ± 93	6	
H ³ -DOPAC	0,22±0,04	6	0,71±0,27	325 ± 124	7	1,47±0,15
H ³ -HVA	0,10±0,01	7	0,53±0,33	494 ± 311	6	668 ± 70 ^b

Kontrollen		Leichtgestresst	Schwergestr. sst
H ³ -DOPAC	0,22±0,04	0,15±0,02	1,47±0,15
	n=6	n=4	n=3
	n.s.		p<0,01
			p<0,01

Tab. 17 b. Relative Konzentrationen von H³-DOPAC im frontalen Cortex männlicher Tupajas. Angegeben sind die Mittelwerte der relativen Konzentrationen mit ihrem mittleren Fehler (M±SE) für Kontrollen, leichtgestresste (56BS, 61BS, K7, B56) und schwergestresste Tiere (E35, E39, A84).
n = Anzahl der Tiere

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress	
	M + SE	n	M + SE	n
Mesencephalon	5,55+2,44	4	2,30+0,63	6
Cortex	2,57+0,47	6	1,85+0,32	6
Thalamus	3,54+1,50	5	1,16+0,42	5
Cerebellum	3,27+0,61	4	1,77+0,98	7
Hypothalamus	4,01+1,95	5	4,28+1,99	6
Frontaler Cortex	2,37+0,58	6	2,56+0,75	6
Hippocampus	3,90+2,31	4	4,25+0,96	5
Lamina tecti	1,67+0,50	7	3,32+2,05	7

Tab. 18. H^3 -DOPAC/ H^3 -HVA-Quotient in verschiedenen Hirnteilen unter Kontroll- und Stressbedingungen. Angegeben ist der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler (M + SE) der individuellen H^3 -DOPAC/ H^3 -HVA-Quotienten. n = Anzahl der Tiere

Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte		n
<u>Tabelle 19. Amygdala</u>						
H ³ -DA	0,39 $\pm$ 0,09	7	0,25 $\pm$ 0,05	62 $\pm$ 14		6
H ³ -MT	0,17 $\pm$ 0,03	6	0,33 $\pm$ 0,13	197 $\pm$ 81		5
H ³ -DOPAC	0,46 $\pm$ 0,06	5	0,79 $\pm$ 0,28	173 $\pm$ 61		5
H ³ -HVA	0,07 $\pm$ 0,01	7	0,23 $\pm$ 0,02	319 $\pm$ 31 ^c		4
<u>Tabelle 20. Basales Vorderhirn</u>						
H ³ -DA	2,21 $\pm$ 0,32	7	0,66 $\pm$ 0,13	33 $\pm$ 4 ^c		7
H ³ -MT	0,26 $\pm$ 0,05	7	0,45 $\pm$ 0,11	420 $\pm$ 171		6
H ³ -DOPAC	0,19 $\pm$ 0,05	5	0,15 $\pm$ 0,02	79 $\pm$ 11		5
H ³ -HVA	0,05 $\pm$ 0,01	6	0,27 $\pm$ 0,08	523 $\pm$ 169 ^a		6
<u>Tabelle 21. Septum</u>						
H ³ -DA	1,53 $\pm$ 0,10	5	0,65 $\pm$ 0,14	30 $\pm$ 6 ^b		6
H ³ -MT	0,19 $\pm$ 0,05	7	0,45 $\pm$ 0,10	176 $\pm$ 46		7
H ³ -DOPAC	0,40 $\pm$ 0,10	3	0,56 $\pm$ 0,18	137 $\pm$ 47		7
H ³ -HVA	0,11 $\pm$ 0,01	4	0,28 $\pm$ 0,06	258 $\pm$ 62		7

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress	
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	n
Septum	3,43 $\pm$ 0,77	3	3,11 $\pm$ 0,51	7
Amygdala	9,34 $\pm$ 2,56	5	2,87 $\pm$ 0,99	4
Basales Vorderhirn	3,77 $\pm$ 0,91	5	0,93 $\pm$ 0,37 ^a	5

Tab. 22. H³-DOPAC/H³-HVA-Quotient in verschiedenen Hirnteilen unter Kontroll- und Stressbedingungen. Angegeben ist der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler (M $\pm$ SE) der individuellen H³-DOPAC/H³-HVA-Quotienten. Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben: a:p $\leq$ 0,05. n = Anzahl der Tiere

Tab. 23 - 33. Relative Konzentrationen von H³-Verbindungen aus dem noradrenergen Stoffwechsel in verschiedenen Hirnteilen männlicher Tupajas unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen.

Angegeben ist der Mittelwert der relativen Konzentrationen mit seinem mittleren Fehler ($M \pm SE$) sowie bei Stresstieren die Änderung in Prozent vom Kontrollwert mit $M \pm SE$.

Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben:

a: $p \leq 0,05$; b: $p \leq 0,01$; c: $p \leq 0,001$

n = Anzahl der Tiere

Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n	
<u>Tabelle 23. Hippocampus</u>						
H ³ -NE	0,33 $\pm$ 0,12	6	0,68 $\pm$ 0,20	207 $\pm$ 61	6	
H ³ -NM	0,19 $\pm$ 0,06	6	0,13 $\pm$ 0,04	72 $\pm$ 23	6	
H ³ -DHMA	0,12 $\pm$ 0,04	5	0,30 $\pm$ 0,13	242 $\pm$ 105	5	
H ³ -VMA	0,16 $\pm$ 0,06	5	0,99 $\pm$ 0,18	619 $\pm$ 116 ^b	6	
H ³ -DHPG	0,33 $\pm$ 0,10	6	0,51 $\pm$ 0,19	155 $\pm$ 57	6	
H ³ -MHPG	0,24 $\pm$ 0,12	3	0,59 $\pm$ 0,18	246 $\pm$ 75	6	
<u>Tabelle 24. Mesencephalon</u>						
H ³ -NE	0,20 $\pm$ 0,02	6	0,69 $\pm$ 0,26	345 $\pm$ 131	7	
H ³ -NM	0,03 $\pm$ 0,01	4	0,14 $\pm$ 0,03	516 $\pm$ 145 ^a	5	
H ³ -DHMA	0,12 $\pm$ 0,03	7	0,53 $\pm$ 0,17	415 $\pm$ 143 ^a	7	
H ³ -VMA	0,09 $\pm$ 0,01	7	0,54 $\pm$ 0,07	593 $\pm$ 86 ^b	6	
H ³ -DHPG	0,11 $\pm$ 0,04	7	0,38 $\pm$ 0,21	337 $\pm$ 187	6	
H ³ -MHPG	0,20 $\pm$ 0,04	6	0,41 $\pm$ 0,14	199 $\pm$ 89	6	
<u>Tabelle 25. Septum</u>						
H ³ -NE	0,77 $\pm$ 0,30	6	2,37 $\pm$ 0,89	308 $\pm$ 116	6	
H ³ -NM	0,15 $\pm$ 0,04	6	0,34 $\pm$ 0,13	227 $\pm$ 87	7	
H ³ -DHMA	0,19 $\pm$ 0,10	4	0,23 $\pm$ 0,07	121 $\pm$ 37	5	
H ³ -VMA	0,28 $\pm$ 0,10	6	0,56 $\pm$ 0,25	199 $\pm$ 88	6	
H ³ -DHPG	0,25 $\pm$ 0,09	6	0,34 $\pm$ 0,12	137 $\pm$ 50	4	
H ³ -MHPG	0,40 $\pm$ 0,15	5	0,32 $\pm$ 0,11	81 $\pm$ 27	4	

Kontrollen			Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
Tabelle 26. Thalamus					
H ³ -NE	0,36 $\pm$ 0,11	6	0,54 $\pm$ 0,18	153 $\pm$ 51	7
H ³ -NM	0,04 $\pm$ 0,01	4	0,11 $\pm$ 0,01	275 $\pm$ 29 ^b	5
H ³ -DHMA	0,11 $\pm$ 0,01	5	0,25 $\pm$ 0,03	218 $\pm$ 35 ^a	6
H ³ -VMA	0,18 $\pm$ 0,04	5	0,30 $\pm$ 0,15	170 $\pm$ 84	6
H ³ -DHPG	0,07 $\pm$ 0,02	5	0,24 $\pm$ 0,11	347 $\pm$ 168	6
H ³ -MHPG	0,20 $\pm$ 0,01	7	0,42 $\pm$ 0,11	256 $\pm$ 47 ^a	5
Tabelle 27. Amygdala					
H ³ -NE	0,22 $\pm$ 0,06	7	1,09 $\pm$ 0,19	498 $\pm$ 86 ^c	6
H ³ -NM	0,04 $\pm$ 0,01	7	0,39 $\pm$ 0,15	993 $\pm$ 387 ^a	6
H ³ -DHMA	0,20 $\pm$ 0,02	7	0,50 $\pm$ 0,17	248 $\pm$ 88	6
H ³ -VMA	0,38 $\pm$ 0,05	6	0,68 $\pm$ 0,10	178 $\pm$ 26 ^a	6
H ³ -DHPG	0,29 $\pm$ 0,04	7	0,44 $\pm$ 0,09	148 $\pm$ 30	5
H ³ -MHPG	0,44 $\pm$ 0,07	7	0,57 $\pm$ 0,11	129 $\pm$ 26	5
Tabelle 28. Basales Vorderhirn					
H ³ -NE	0,08 $\pm$ 0,01	5	0,44 $\pm$ 0,16	503 $\pm$ 183	7
H ³ -NM	0,04 $\pm$ 0,01	6	0,33 $\pm$ 0,15	710 $\pm$ 329	6
H ³ -DHMA	0,17 $\pm$ 0,03	5	0,32 $\pm$ 0,05	183 $\pm$ 33	7
H ³ -VMA	0,17 $\pm$ 0,01	6	0,75 $\pm$ 0,17	432 $\pm$ 101 ^a	7
H ³ -DHPG	0,16 $\pm$ 0,02	6	0,51 $\pm$ 0,19	310 $\pm$ 116	6
H ³ -MHPG	0,43 $\pm$ 0,16	6	0,54 $\pm$ 0,26	87 $\pm$ 35	6

Kontrollen			Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 29. Cortex</u>					
H ³ -NE	0,20 $\pm$ 0,04	5	0,41 $\pm$ 0,03	261 $\pm$ 14 ^b	5
H ³ -NM	0,05 $\pm$ 0,01	5	0,30 $\pm$ 0,05	589 $\pm$ 109 ^b	6
H ³ -DHMA	0,44 $\pm$ 0,11	7	0,44 $\pm$ 0,12	101 $\pm$ 28	7
H ³ -VMA	0,17 $\pm$ 0,04	6	0,54 $\pm$ 0,11	315 $\pm$ 64 ^a	6
H ³ -DHPG	0,34 $\pm$ 0,10	7	0,38 $\pm$ 0,09	111 $\pm$ 26	6
H ³ -MHPG	0,27 $\pm$ 0,08	6	0,62 $\pm$ 0,01	266 $\pm$ 4 ^c	6
<u>Tabelle 30. Lamina tecti</u>					
H ³ -NE	0,23 $\pm$ 0,06	7	0,39 $\pm$ 0,08	165 $\pm$ 37	7
H ³ -NM	0,03 $\pm$ 0,01	6	0,26 $\pm$ 0,12	786 $\pm$ 372	7
H ³ -DHMA	0,18 $\pm$ 0,05	7	0,37 $\pm$ 0,10	226 $\pm$ 66	7
H ³ -VMA	0,11 $\pm$ 0,03	5	0,41 $\pm$ 0,08	359 $\pm$ 72 ^a	6
H ³ -DHPG	0,07 $\pm$ 0,01	6	0,31 $\pm$ 0,14	425 $\pm$ 198	6
H ³ -MHPG	0,37 $\pm$ 0,07	6	0,24 $\pm$ 0,09	65 $\pm$ 24	6
<u>Tabelle 31. Frontaler Cortex</u>					
H ³ -NE	0,12 $\pm$ 0,03	6	0,47 $\pm$ 0,20	372 $\pm$ 156	6
H ³ -NM	0,03 $\pm$ 0,01	5	0,17 $\pm$ 0,09	447 $\pm$ 245	6
H ³ -DHMA	0,19 $\pm$ 0,03	7	0,57 $\pm$ 0,20	290 $\pm$ 103	7
H ³ -VMA	0,23 $\pm$ 0,07	6	0,69 $\pm$ 0,14	301 $\pm$ 64 ^a	7
H ³ -DHPG	0,13 $\pm$ 0,01	7	0,52 $\pm$ 0,27	381 $\pm$ 196	5
H ³ -MHPG	0,27 $\pm$ 0,07	7	0,36 $\pm$ 0,15	135 $\pm$ 55	5

Kontrollen			Sozialer Dauerstress			
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte		n
<u>Tabelle 32. Hypothalamus</u>						
H ³ -NE	0,19 $\pm$ 0,07	5	0,63 $\pm$ 0,10	334 $\pm$ 53		5
H ³ -NM	0,03 $\pm$ 0,01	6	0,32 $\pm$ 0,20	1060 $\pm$ 673		7
H ³ -DHMA	0,11 $\pm$ 0,02	7	0,25 $\pm$ 0,05	571 $\pm$ 247 ^a		6
H ³ -VMA	0,10 $\pm$ 0,02	6	0,28 $\pm$ 0,11	267 $\pm$ 117		7
H ³ -DHFG	0,08 $\pm$ 0,01	6	0,32 $\pm$ 0,10	363 $\pm$ 116		7
H ³ -MHFG	0,14 $\pm$ 0,28	6	0,60 $\pm$ 0,28	432 $\pm$ 201		5
<u>Tabelle 33. Cerebellum</u>						
H ³ -NE	0,16 $\pm$ 0,03	6	0,30 $\pm$ 0,13	187 $\pm$ 85		7
H ³ -NM	0,06 $\pm$ 0,10	6	0,15 $\pm$ 0,05	221 $\pm$ 83		6
H ³ -DHMA	0,16 $\pm$ 0,02	4	0,41 $\pm$ 0,07	250 $\pm$ 43 ^a		6
H ³ -VMA	0,14 $\pm$ 0,03	5	0,48 $\pm$ 0,06	333 $\pm$ 43 ^b		7
H ³ -DHFG	0,29 $\pm$ 0,03	5	0,35 $\pm$ 0,02	123 $\pm$ 7		6
H ³ -MHFG	0,33 $\pm$ 0,05	5	0,65 $\pm$ 0,15	149 $\pm$ 47		6

	Kontrollen			Sozialer Dauerstress		
	M + SE	n	Haupt- metabolit	M + SE	n	Haupt- metabolit
Lamina tecti	3,51±0,59	5	MHPG	0,70±0,22	5	VMA
Mesencephalon	1,61±0,48	6	MHPG	0,63±0,30	5	VMA
Hippocampus	4,21±1,61	3	DHPG	0,73±0,23	5	VMA ^a
Amygdala	1,12±0,21	6	MHPG	0,69±0,09	5	VMA
Frontaler Cortex	1,05±0,20	6	MHPG	0,67±0,05	3	DHMA
Septum	2,62±1,46	4	MHPG	2,78±1,22	2	VMA
Basales Vorderhirn	1,68±0,47	5	MHPG	1,68±0,75	5	VMA
Cerebellum	2,50±0,89	4	MHPG	1,23±0,29	5	MHPG
Hypothalamus	1,30±0,37	6	MHPG	1,63±1,05	5	MHPG
Cortex	1,18±0,15	5	DHMA	1,32±0,21	6	MHPG
Thalamus	0,93±0,13	5	MHPG	1,24±0,54	5	MHPG

Tab. 34. H³-Glykole/H³-Säuren-Quotient in verschiedenen Hirnteilen unter Kontroll und Stress-Bedingungen. Angegeben ist der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler (M + SE) des Quotienten der individuellen H³-Glykol- und H³-Säure-Summen, sowie der jeweilige Hauptmetabolit. Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben: a:p<0,05. n = Anzahl der Tiere

Tab. 35 - 37. Relative Konzentrationen von H^3 -Tyrosin, H^3 -DOPA und den H^3 -Verbindungen aus dem Katecholaminstoffwechsel in Blut, Nieren und Nebennieren männlicher Tupajas unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen.

Angegeben ist der Mittelwert der relativen Konzentrationen mit seinem mittleren Fehler ($M \pm SE$) sowie bei Stresstieren die Änderung in Prozent vom Kontrollwert mit $M \pm SE$.

Signifikante Unterschiede zu Kontrollen sind angegeben:

a: $p \leq 0,05$; b: $p \leq 0,01$; c: $p \leq 0,001$

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 35. Blut</u>					
H ³ -TY	80,9 $\pm$ 4,87	7	88,0 $\pm$ 2,83	108 $\pm$ 4	7
H ³ -DOPA	5,32 $\pm$ 0,97	7	3,31 $\pm$ 0,86	62 $\pm$ 16	6
H ³ -DA	0,35 $\pm$ 0,16	4	0,48 $\pm$ 0,38	137 $\pm$ 109	5
H ³ -MT	0,17 $\pm$ 0,01	4	0,36 $\pm$ 0,13	212 $\pm$ 77	5
H ³ -DOPAC	0,44 $\pm$ 0,10	5	0,69 $\pm$ 0,24	155 $\pm$ 53	6
H ³ -HVA	0,38 $\pm$ 0,09	6	0,57 $\pm$ 0,13	148 $\pm$ 33	6
H ³ -NE	0,26 $\pm$ 0,04	7	0,78 $\pm$ 0,20	294 $\pm$ 76 ^a	6
H ³ -AD	0,10 $\pm$ 0,03	3	0,28 $\pm$ 0,09	287 $\pm$ 97	4
H ³ -NM	0,29 $\pm$ 0,03	7	0,21 $\pm$ 0,06	72 $\pm$ 23	6
H ³ -MN	0,13 $\pm$ 0,03	3	0,50 $\pm$ 0,30	384 $\pm$ 237	5
H ³ -DHMA	0,34 $\pm$ 0,06	7	0,36 $\pm$ 0,09	106 $\pm$ 28	6
H ³ -VMA	0,21 $\pm$ 0,05	6	0,74 $\pm$ 0,16	341 $\pm$ 77 ^a	5
H ³ -DHPG	0,32 $\pm$ 0,03	7	0,39 $\pm$ 0,15	120 $\pm$ 45	6
H ³ -MHGP	0,30 $\pm$ 0,04	7	0,64 $\pm$ 0,13	209 $\pm$ 42 ^a	6

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 36. Nieren</u>					
H ³ -TY	82,2 $\pm$ 0,54	5	89,7 $\pm$ 0,73	109 $\pm$ 1 ^c	3
H ³ -DOPA	4,75 $\pm$ 0,33	5	2,63 $\pm$ 0,09	55 $\pm$ 2 ^a	3
H ³ -DA	0,75 $\pm$ 0,18	5	0,63 $\pm$ 0,28	84 $\pm$ 37	3
H ³ -MT	0,87 $\pm$ 0,29	5	0,45 $\pm$ 0,09	52 $\pm$ 10	3
H ³ -DOPAC	1,06 $\pm$ 0,44	4	1,25 $\pm$ 0,51	118 $\pm$ 48	3
H ³ -HVA	0,19 $\pm$ 0,04	3	0,55 $\pm$ 0,11	125 $\pm$ 37	4
H ³ -NE	0,75 $\pm$ 0,13	5	0,20 $\pm$ 0,01	26 $\pm$ 2 ^a	3
H ³ -AD	0,38 $\pm$ 0,08	5	0,19 $\pm$ 0,04	50 $\pm$ 11	3
H ³ -NM	0,49 $\pm$ 0,15	5	0,14 $\pm$ 0,04	29 $\pm$ 9	3
H ³ -MN	0,53 $\pm$ 0,09	5	0,21 $\pm$ 0,06	40 $\pm$ 11	4
H ³ -DHMA	0,76 $\pm$ 0,09	5	1,07 $\pm$ 0,25	140 $\pm$ 34	3
H ³ -VMA	0,74 $\pm$ 0,16	5	0,24 $\pm$ 0,09	32 $\pm$ 13	3
H ³ -DHPG	2,12 $\pm$ 0,59	5	0,96 $\pm$ 0,35	45 $\pm$ 16	3
H ³ -MHPG	0,46 $\pm$ 0,04	5	1,79 $\pm$ 1,03	364 $\pm$ 225	3

	Kontrollen		Sozialer Dauerstress		
	M $\pm$ SE	n	M $\pm$ SE	Werte in % der Kontroll- werte	n
<u>Tabelle 37. Nebennieren</u>					
H ³ -TY	54,5 $\pm$ 8,60	7	34,4 $\pm$ 9,7	63 $\pm$ 17	6
H ³ -DOPA	9,0 $\pm$ 1,62	7	35,6 $\pm$ 13,5	391 $\pm$ 148	7
H ³ -DA	15,4 $\pm$ 3,68	4	44,3 $\pm$ 10,0	323 $\pm$ 63	6
H ³ -MT	0,87 $\pm$ 0,08	3	1,53 $\pm$ 0,38	175 $\pm$ 46	6
H ³ -DOPAC	0,27 $\pm$ 0,05	3	1,42 $\pm$ 0,38	521 $\pm$ 141	6
H ³ -HVA	0,21 $\pm$ 0,04	5	0,32 $\pm$ 0,11	146 $\pm$ 54	3
H ³ -NE	35,0 $\pm$ 8,10	6	112 $\pm$ 30,3	319 $\pm$ 86 ^a	7
H ³ -AD	28,1 $\pm$ 10,30	4	150 $\pm$ 63,5	537 $\pm$ 226	6
H ³ -NM	2,0 $\pm$ 1,06	5	1,91 $\pm$ 0,80	102 $\pm$ 38	5
H ³ -MN	0,89 $\pm$ 0,26	4	2,67 $\pm$ 0,80	338 $\pm$ 95	6
H ³ -DHMA	0,42 $\pm$ 0,10	6	3,07 $\pm$ 0,77	718 $\pm$ 179 ^b	7
H ³ -VMA	0,23 $\pm$ 0,02	5	1,37 $\pm$ 0,49	599 $\pm$ 214	5
H ³ -DHPG	1,26 $\pm$ 0,27	6	1,29 $\pm$ 0,37	101 $\pm$ 29	6
H ³ -MHPG	1,81 $\pm$ 0,51	6	26,6 $\pm$ 7,44	1462 $\pm$ 409 ^b	7

Tab. 38. Zusammenfassung der Ergebnisse über den Stoffwechsel der Katecholamine, ihrer Vorstufen und Metabolite in verschiedenen Hirnteilen, Blut, Nieren und Nebennieren bei männlichen Lupajás unter Kontroll- und soziopsychischen Stressbedingungen.

Angegeben sind die Veränderungen unter soziopsychischer Belastung im Vergleich zu Kontrollen: + = Zunahme, - = Abnahme; $\pm$ = keine eindeutigen Veränderungen; * = signifikante Veränderungen; K = Hauptmetabolit bei Kontrollen; S = Hauptmetabolit bei Stresstieren; +++ bzw. --* = signifikante Unterschiede waren nach Ausklammern der leichtgestressten Tiere aus der Stressgruppe zu erzielen

Tabelle 38.

	H ³ - TY	H ³ - DOPA	H ³ - DA	H ³ - MT	H ³ - DOPAC	H ³ - HVA	H ³ - NE	H ³ - AD	H ³ - NM	H ³ - MN	H ³ - DHMA	H ³ - VMA	H ³ - DHPG	H ³ - MHPG
Lamina tecti	-	-	+	+ K	+ S	+	+		+		+	++S	+	- K
Mesencephalon	++	+	+	+	++KS	++	+		++		++	++S	+	+ K
Cortex	-	++	+	++S	++K	++	++		++		+ K	++	+	++S
Thalamus	++	+	+	++	++KS	+	+		++		++	+	+	++KS
Hippocampus	-	+	+	- K	++S	+	+		-		+	++S	++K	+
Amygdala	-	+	-	+	++KS	++	++		++		+	++S	+	+ K
Cerebellum	-	++	++	++S	++K	++	+		+		++	++	+	++KS
Frontaler Cortex	++	++	++	+	++KS	+	+		+		+	++S	+	+ K
Hypothalamus	-	+	++	+	+S	-K	+		+		++	+	+	+ K
Septum	-	-	-*	+	++KS	+	+		+		+	+S	+	- K
Basales Vorderhirn	-*	++	-*	++KS	-	++	+		+		+	++S	+	+ K
Blut	+	-	+	+	++KS	+	++	+	-	+	++K	++S	+	++
Nieren	++	-*	-	-	++KS	+	-*	-	-	-	+	-	-K	+ S
Nebennieren	-	+	+	++KS	+	+	++	+	+	+	++	+	+	++S

F. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde nach intracardialer Gabe von H^3 -Tyrosin

- a. der Stoffwechsel von Dopamin und Noradrenalin in einzelnen Hirnteilen sowie
- b. der Stoffwechsel von Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin in Blut, Nebennieren und Nieren

adulter männlicher *Tupaia belangeri* unter Kontrollbedingungen und chronischer soziopsychischer Belastung. Dabei wurden alle als relevant beschriebenen Vorstufen und Metabolite der Katecholamine in einem Arbeitsgang erfaßt. Bei Metaboliten, die frei und als Konjugate auftreten können, wurden die Konjugate hydrolytisch gespalten und dann der Gesamtgehalt der Metabolite bestimmt.

2. Die Gewichte der Tiere und einzelner Organe sowie verschiedene klinische Parameter aus dem Blut wurden bestimmt:

- a. Von sieben belasteten Tieren zeigen nur drei einen kontinuierlichen Gewichtsverlust über die Versuchszeit ("schwergestresste", Abb. 6).
- b. Bei belasteten Tieren liegen die Gewichte der Nebennieren signifikant über, die Gewichte von androgenabhängigen Organen sowie der Hoden signifikant unter denen von Kontrollen (Tab. 5).
- c. Die Blutwerte für Gesamteiweiß und Hämoglobin liegen bei belasteten Tieren unter denen von Kontrollen (Tab. 6). Bei der Serumkonzentration von Cholesterin ist ein Unterschied zwischen leicht- und schwergestressten Tieren festzustellen (Tab. 7).

3. Neurochemische Befunde:

- a. H^3 -Tyrosin hat in allen Hirnteilen den höchsten Anteil an der Gesamtaktivität aller untersuchten Substanzen. Bei belasteten Tieren sinkt das H^3 -Tyrosin in allen Hirnteilen mehr oder weniger ab (Tab. 8).
- b. H^3 -DOPA sinkt bei Belastung in der Lamina tecti und im Septum; in allen anderen Hirnteilen steigt es unter Belastung an (Tab. 9).

- c. Das H^3 -DA steigt unter Belastung in der Lamina tecti, dem frontalen Cortex, Hypothalamus, Cerebellum, Thalamus, Cortex, Mesencephalon und Hippocampus (Tab. 10 - 17a) und fällt in der Amygdala, dem Septum und dem basalen Vorderhirn (Tab. 19-21). Im H^3 -DOPAC/ H^3 -HVA-Verhältnis überwiegt in allen Hirnteilen bei Kontrollen H^3 -DOPAC. Die im Vergleich zu H^3 -DOPAC stärkere Zunahme der H^3 -HVA unter Belastung führt in einigen Fällen zu einer Verschiebung des Verhältnisses; im basalen Vorderhirn wird H^3 -HVA unter Belastung der Säure-Hauptmetabolit (Tab. 18 und 22).
- d. Das H^3 -NE steigt unter Belastung in allen Hirnteilen an (Tab. 23-33). Bei Kontrollen ist im allgemeinen H^3 -MHPG der Hauptmetabolit des noradrenergen Stoffwechsels. Das H^3 -Glykol/ H^3 -Säureverhältnis liegt bei Kontrollen auf Seite der H^3 -Glykole. Unter Belastung verschiebt es sich in folgenden Hirnteilen auf die Seite von H^3 -VMA oder H^3 -DHMA: Lamina tecti, Mesencephalon, Hippocampus, Amygdala und frontalen Cortex. Im Septum und dem basalen Vorderhirn bleiben die H^3 -Glykole im Überschuß, doch H^3 -VMA wird der Hauptmetabolit. In den restlichen Hirnteilen bleibt H^3 -MHPG der Hauptmetabolit (Tab. 34).
- e. Für H^3 -Tyrosin (frontaler Cortex, Thalamus) und H^3 -DOPAC (frontaler Cortex) können signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Stresstieren nach Ausklammern der leichtgestressten Tiere (B56, 56BS, 61BS, K7) aus der Stressgruppe erzielt werden (Tab. 8, 17 a und b).
4. Im Blut steigen unter Belastung alle untersuchten Verbindungen mit Ausnahme von H^3 -DOPA und H^3 -NM. Der Anstieg für H^3 -NE, H^3 -VMA und H^3 -MHPG ist zu sichern (Tab. 35).
5. In den Nieren steigen unter Belastung H^3 -TY, H^3 -DOPAC, H^3 -HVA, H^3 -DHMA und H^3 -MHPG an. Die Zunahme von H^3 -TY ist zu sichern. Die restlichen Substanzen fallen, wobei der Abfall von H^3 -DOPA und H^3 -NE signifikant ist (Tab. 36).

6. In den Nebennieren fällt unter Belastung das H^3 -Tyrosin; alle anderen Substanzen steigen an, wobei die Zunahme für H^3 -NE, H^3 -DHMA und H^3 -MHPG zu sichern ist (Tab. 37).
7. Die Befunde über die Veränderungen der Vorstufen, Transmitter und Metabolite unter Belastung in den einzelnen Hirnteilen, Blut und Nebennieren werden diskutiert.

G. LITERATUR

- Andén, N.E., Roos, B.E., Werdinius, B.: On the occurrence of homovanillic acid in brain and cerebrospinal fluid and its determination by a fluorometric method.
Life Sci. 2, 228-458 (1963)
- Antelman, S.H., Caggiula, A.R.: Norepinephrine-dopamine interactions and behavior.
Science 195, 646-653 (1977)
- Barchas, J.D., Ciaranello, R.D., Kessler, S., Hamberger, D.A.: Genetic aspects of the synthesis of catecholamines in the adrenal medulla.
Psychoneuroendocrinol. 1, 103-113 (1975)
- Besson, M.J., Cheramy, A., Feltz, P., Glowinski, J.: Release of newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in the striatum of the rat.
Proc. Acad. Sci. 62, 741-748 (1969)
- Blaschko, H., Muscholl, E. (eds.): Catecholamines. In: Handbook of experimental pharmacology, Vol. XXXIII.
Heidelberg: Springer Verlag 1972
- Bliss, E.L., Ailon, J., Zwanziger, J.: Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 164, 122-134 (1968)
- Bliss, E.L., Ailon, J.: Relationship of stress and activity to brain dopamine and homovanillic acid.
Life Sci. 10, 1161-1169 (1971)
- Bray, G.A.: A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous solutions in a liquid scintillation counter.
Anal. Biochem. 1, 279-285 (1960)
- Bronson, F.H., Eleftheriou, B.E.: Chronic physiological effects of fighting in mice.
Gen. comp. Endocrinol. 4, 9-14 (1964)
- Broverman, D.M., Klaiber, E.L., Vogel, W.: Short-term versus long-term effects of adrenal hormones on behaviors.
Psychol. Bull. 81, 672-694 (1974)
- Brownstein, M., Saavedra, J.M., Palkovitz, M.: Norepinephrine and dopamine in the limbic system of the rat.
Brain Res. 79, 431-436 (1974)
- Burack, W.R., Draskóczy, P.R.: The turnover of endogenously labeled catecholamines in several regions of the sympathetic nervous system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144, 66-75 (1964)
- Callingham, B.A., Barrand, M.A.: Catecholamines in blood.
J. Pharm. Pharmacol. 23, 356-360 (1976)
- Cannon, W.B.: The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions.
Am. Physiol. 33, 356-372 (1914)

- Carlsson,A., Lindqvist,M., Kehr,W.: Postmortal accumulation of 3-methoxytyramine in brain.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 365-372 (1974)
- Carlsson,A., Kehr,W., Lindqvist,M.: The role of intraneural amine levels in the feedback control of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine synthesis in rat brain.
J. Neural Transm. 39, 1-19 (1976)
- Ceasar,P.M., Hague,P., Sharman,D.F., Werdinius,B.: Studies on the metabolism of catecholamines in the central nervous system of the mouse.
Br. J. Pharmacol. 51, 187-195 (1974)
- Chase,T.N., Breese,G.R., Gordon,E.K., Kopin,I.J.: Catecholamine metabolism in the dog: Comparison of intravenously and intraventricularly administered (C^{14}) dopamine and (H^3) norepinephrine.
J. Neurochem. 18, 135-140 (1971)
- Ciaranello,R.D., Barchas,R., Kessler,S., Barchas,J.D.: Catecholamines: strain differences in biosynthetic enzyme activity in mice.
Life Sci. 11, 565-572 (1972 a)
- Ciaranello,R.D., Dornbusch,J.N., Barchas,J.D.: Regulation of adrenal phenylethanolamine-N-methyltransferase activity in three inbred mouse strains.
Mol. Pharmacol. 8, 511-520 (1972 b)
- Ciaranello, R.D., Wooten,G.F., Axelrod,J.: Regulation of rat adrenal dopamine- β -hydroxylase. II. Receptor interaction in the regulation of enzyme synthesis and degradation.
Brain Res. 113, 349-362 (1976)
- Costa,E., Trabucchi,M.: Regulation of brain dopamine turnover. In: Catecholamines and behavior, Vol.I (ed. A.J.Friedhoff), p. 201-227, New York: Plenum Press 1975
- Cymerman,A., Francesconi,R.F.: Alteration of circadian rhythmicities of urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) and vanillic-mandelic acid (VMA) in man during cold exposure.
Life Sci. 16, 225-236 (1975)
- Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen (ed. J.R.Geigy A.G., Pharma), 7. Aufl., p. 721, Basel 1968
- Düren,M.: Die Konzentration der Glucocorticoid- und Schilddrüsenhormone im Blut männlicher Tupajas (*Tupaia belangeri*) unter Kontroll- und Stressbedingungen.
Dissertation, München 1977
- Eleftheriou,B.E., Church,R.L.: Brain levels of serotonin and norepinephrine in mice after exposure to aggression and defeat.
Physiol. Behav. 3, 977-980 (1968)
- Eleftheriou,B.E.: Regional brain norepinephrine turnover rates in four strains of mice.
Neuroendocrinol. 7, 329-336 (1971)

- Faiman, M.D., Myers, M.B., Schowen, R.L.: Post-mortem degradation kinetics of brain norepinephrine.
Biochem. Pharmacol. 22, 2171-2181 (1973)
- Fleming, R.M., Clark, W.G.: Quantitative thin-layer chromatographic estimation of labeled dopamine and norepinephrine, their precursors and metabolites.
J. Chromatog. 52, 305-312 (1970)
- Frank, K., Raab, A.: Male and female mice living in differently sized groups. I. Noradrenaline metabolism in discrete brain areas, open-field activity and corticoid release.
J. comp. Physiol. 99, 153-164 (1975)
- Frankenhaeuser, M.: Experimental approaches to the study of catecholamines and emotion. In: Emotions - their parameters and measurement (ed. L. Levi), p. 209-234, New York: Raven Press 1975
- Friedhoff, A.J. (ed.): Catecholamines and behavior. Vol. I und II, New York: Plenum Press 1975
- Glowinski, J., Iversen, L.L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. I. The disposition of (H^3)-norepinephrine, (H^3)-dopamine and (H^3)-dopa in various regions of the brain.
J. Neurochem. 13, 655-669 (1966)
- Göthert, M., Bischoff, D., Dreyer, C.: Einfluß von Inhalationsnarkotika auf die Katecholaminsekretion aus dem Nebennierenmark in vivo.
Anaesthesist 26, 19-26 (1975)
- Gordon, E.K., Oliver, J., Goodwin, F.K., Chase, T.N., Post, R.M.: Effect of probenecid on free 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) and its sulphate in human cerebrospinal fluid.
Neuropharmacol. 12, 391-396 (1973)
- Gordon, E.K., Markey, S.P., Sherman, R.L., Kopin, I.J.: Conjugated 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) in human and monkey cerebrospinal fluid and rat brain and the effect of probenecid treatment.
Life Sci. 18, 1285-1292 (1976)
- Gorgas, K., Böck, P.: Morphology and histochemistry of the adrenal medulla. I. Various types of primary catecholamine storing cells in the mouse adrenal medulla.
Histochem. 50, 17-31 (1976)
- Henley, E.D., Moisset, B., Welch, B.L.: Catecholamine uptake in cerebral cortex: adaptive change induced by fighting.
Science 180, 1050-1051 (1973)
- Henry, J.P., Stephens, P.M., Axelrod, J., Mueller, R.A.: Effect of psychosocial stimulation on the enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of noradrenaline and adrenaline.
Psychosom. Med. 33, 227-237 (1971)
- Herrschaft, H.: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 44, 198-319 (1976)

- Holst,D.v.: Sozialer Stress bei Tupajas (*Tupaia belangeri*). Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und ihre Beziehung zu hormonal ausgelösten ethologischen und physiologischen Veränderungen.
Z. vergl. Physiol. 63, 1-58 (1969)
- Holst,D.v.: Renal failure as the cause of death in tupaia belangeri exposed to persistent social stress.
J. comp. Physiol. 78, 236-273 (1972)
- Holst,D.v.: Social stress in tree-shrews: Problems, results and goals.
J. comp. Physiol. 120, 71-86 (1977)
- Holzbauer,M., Sharman,D.F.: The distribution of catecholamines in vertebrates. In: Handbook of experimental pharmacology, Vol. XXXIII, Catecholamines (eds. H.Blaschko, E.Muscholl), p. 110-185, Heidelberg: Springer Verlag 1972
- Husztai,Z., Kennessey,A.: H³-tyrosine incorporation into proteins and catecholamines in immobilized rats. In: Catecholamines and stress, (eds. E.Ustin, R.Kvetnansky, J.Kopin), p. 377-386, Oxford: Pergamon Press 1976
- Hutchins,D.A., Pearson,J.D.M., Sharman,D.F.: Striatal metabolism of dopamine in mice made aggressive by isolation.
J. Neurochem. 24, 1151-1154 (1975)
- Huttunen,M.O.: Persistent alteration of turnover of brain noradrenaline in the offspring of rats subjected to stress during pregnancy.
Nature 230, 53-55 (1971)
- Jimmerson,D.C., Gordon,E.K., Post,R.M., Goodwin,F.K.: Central noradrenergic function in man: vanillylmandelic acid in CSF.
Brain Res. 99, 434-439 (1975)
- Kehr,W.A.: A method for the isolation and determination of 3-methoxytyramine in brain tissue.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284, 149-218 (1974)
- Kehr,W.A.: 3-methoxytyramine as an indicator of impulse-induced dopamine release in rat brain in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293, 209-215 (1976)
- Kopin,I.J., Breese,G.R., Krauss,K.R., Weise,V.K.: Selective release of newly synthesized norepinephrine from the cat spleen during sympathetic stimulation.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 161, 271-278 (1968)
- Koslow,S.H., Racagni,G., Costa,E.: Massfragmentographic measurement of norepinephrine, dopamine, serotonin, and acetylcholine in seven discrete nuclei of the rat tel-diencephalon.
Neuropharmacol. 13, 1123-1130 (1974)
- Kvetnansky,R., Weise,V.K., Kopin,I.J.: Effect of repeated immobilization stress (IS) on rat adrenal tyrosine hydroxylase (TH), dopamine- β -hydroxylase (DBH), and phenylethanolamine-N-methyl-transferase (PNMT).
Pharmacologist 11, 274 (1969)

- Kvetnansky, R., Gewirtz, G.P., Weise, V.K., Kopin, I.J.: Catecholamine synthesizing enzymes in the rat adrenal gland during exposure to cold.
Am. J. Physiol. 220, 928-931 (1971)
- Ladisich, W., Steinhoff, N., Matussek, N.: Chronic administration of electroconvulsive shock and norepinephrine metabolism.
Psychopharmacol. 15, 296-304 (1969)
- Lamprecht, F., Eichelmann, B., Thoa, N.B., Williams, R.B., Kopin, I.J.: Rat fighting behavior: Serum dopamine- β -hydroxylase and hypothalamic tyrosine hydroxylase.
Science 177, 1214-1215 (1972)
- Langer, S.Z., Farah, M.B., Luchelli-Fortis, M.A., Adler-Graschinsky, E., Filinger, E.J.: Metabolism of endogenous noradrenaline. In: Proceedings of the sixth international congress of pharmacology, Vol. II, Neurotransmission (Vol. ed. L. Ahtee), Oxford: Pergamon Press 1976
- Lazarus, R.S.: Psychological stress and the coping process.
New York: Mc Graw-Hill Book Company 1966
- Lee, C.-J., Dubos, R.: Lasting biological effects of early environmental influences. VIII. Effects of neonatal infection, perinatal malnutrition, and crowding on catecholamine metabolism of brain.
J. exp. Med. 136, 1031-1042 (1972)
- Lidbrink, P., Corrodi, H., Fuxe, K., Olson, L.: Barbiturates and meprionate: Decreases in catecholamine turnover of central dopamine and noradrenaline neuronal system and the influences of immobilisation stress.
Brain Res. 45, 507-524 (1972)
- Lindqvist, M., Kehr, W., Carlsson, A.: Attempts to measure endogenous levels of dopa and 5-hydroxytryptophan in rat brain.
J. Neural Transm. 36, 161-176 (1975)
- Lindvall, O.: Mesencephalic dopaminergic afferents to the lateral septal nucleus of the rat.
Brain Res. 87, 89-95 (1975)
- Litwack, G., Singer, S.: Subcellular actions of glucocorticoids. In: Biochemical actions of hormones, Vol. II (ed. G. Litwack), p. 113-163, New York: academic Press 1972
- Lust, W.D., Passouneau, J.V., Veech, R.L.: Cyclic adenosine monophosphate, metabolites, and phosphorylase in neural tissue: A comparison of methods of fixation.
Science 181, 280-282 (1973)
- Mannarino, E., Kirshner, N., Nashold, B.S.: The metabolism of (¹⁴C)-noradrenaline by cat brain in vivo.
J. Neurochem. 10, 373-379 (1963)
- Mass, J.W.: Neurochemical differences between two strains of mice.
Nature 197, 255-257 (1963)
- Mass, J.W., Landis, D.M.: In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 63, 147-162 (1968)

- Mass, J.W., Hattox, S.E., Landis, D.M., Roth, R.M.: The determination of a brain arteriovenous difference for 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene-glycol (MHPG).
Brain Res. 118, 167-173 (1976)
- Meek, J.L., Neef, N.M.: Acidic and neutral metabolites of norepinephrine: Their metabolites and transport from brain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181, 457-462 (1972)
- Molinoff, D.B., Orcutt, J.C.: Dopamine- β -hydroxylase and the regulation of catecholamine biosynthesis. In: Frontiers in catecholamine research, (eds. E. Usdin, S.H. Snyder), p. 195-200, New York: Pergamon Press 1973
- Moore, R.Y.: Monoamine neurons innervating the hippocampal formation and septum. Organization and responses to injury. In: The hippocampus, Vol. I (eds. R.L. Isaacson, K.M. Pribram) p. 215-238, New York: Plenum Press 1975
- Moore, R.Y.: Catecholamine innervation of the basal forebrain, the septal area.
J. comp. Neurol. 1977 (in press)
- Murphy, G.F., Robinson, D., Sharman, D.F.: The effect of tropolone on the formation of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in the brain of the mouse.
Br. J. Pharmacol. 36, 107-115 (1969)
- Musacchio, J.M., Julou, J., Kety, S.S., Glowinski, J.: Increase in rat brain tyrosine hydroxylase activity produced by electroconvulsive shock.
Proc. Nat. Acad. Sci. 63, 1117-1119 (1969)
- Nagaoka, A., Lovenberg, W.: Regional changes in the activity of aminergic biosynthetic enzymes in the brain of hypertensive rats.
Europ. J. Pharmacol. 43, 297-306 (1977)
- Nagatsu, T.: Biochemistry of catecholamines - the biochemical method.
Baltimore: University Park Press 1973
- Ng, L.K.Y., Marsden, H.M., Colburn, R.W., Thoa, H.B.: Population density and sociopathology in mice. Differences in catecholamine metabolism associated with differences in behavior.
Brain Res. 59, 323-330 (1973)
- Nyback, H., Sedvall, G.: Further studies on the accumulation and disappearance of catecholamines formed from C¹⁴-tyrosine in mouse brain. Effect of some phenothiazine analogues.
Europ. J. Pharmacol. 10, 193-205 (1970)
- Persson, R.: Central and peripheral catecholamine turnover studied by means of H³-dopa and H³-tyrosine.
Acta pharmacol. et toxicol. 27, 397-409 (1969)
- Poggioli, J., Solier, M., Beauvallet, M.: Increased synthesis of dopamine in the rat adrenals during forced swimming and splanchnic nerve stimulation. In: Catecholamines and stress (eds. E. Usdin, R. Kvetnansky, I.J. Kopin), p. 387-393, Oxford: Pergamon Press 1976
- Raab, A.: Der Serotoninstoffwechsel in einzelnen Hirnteilen von Tupaia (Tupaia belangeri) bei soziopsychischem Stress.
Z. vergl. Physiol. 72, 54-66 (1971)

- Raab, A., Deisz, R.: Male and female mice living in differently-sized groups. II. Serotonin metabolism in discrete brain areas, open field activity and corticoid release.
J. comp. Physiol. 99, 165-175 (1975)
- Raab, A., Storz, H.: A long term study on the impact of sociopsychic stress in tree-shrews (*Tupaia belangeri*) on central and peripheral tyrosine hydroxylase activity.
J. comp. Physiol. 108, 115-131 (1976)
- Rall, J.E., Kopin, I.J. (eds.): The thyroid and biogenic amines. In: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Vol. I, (gen. ed. S.A. Berson), Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1972
- Roffler-Tarlov, S., Sharman, D.F., Tegerdine, P.: 3,4-dihydroxyphenyl-acetic acid and 4-hydroxy-3-methoxyphenyl-acetic acid in the mouse striatum: a reflection of intra- and extraneuronal metabolism of dopamine?
Br. J. Pharmacol. 42, 343-351 (1971)
- Roffman, M., Freedman, L.S., Goldstein, M.: The effect of acute and chronic swim stress on dopamine- β -hydroxylase activity.
Life Sci. 12, 369-376 (1973)
- Roizen, M.F., Kopin, I.J., Thoa, N.B., Ziven, J., Muth, E.D., Jacobowitz, D.M.: The effect of two anesthetic agents on norepinephrine and dopamine in discrete brain nuclei, fiber tracts, and terminal regions of the rat.
Brain Res. 110, 515-522 (1976)
- Ross, R.A., Reis, D.J.: Effects of lesions of locus coeruleus on regional distribution of dopamine- β -hydroxylase activity in rat brain.
Brain Res. 73, 161-166 (1974)
- Rubin, R.T., Miller, R.G., Clar, B.R., Poland, R.E., Arthur, R.J.: The stress of aircraft carrier landings. II. 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol excretion in naval aviators.
Psychosom. Med. 32, 589-597 (1970)
- Saavedra, J.M., Ziven, J.: Tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase: Distribution in discrete areas of the rat limbic system.
Brain Res. 105, 517-524 (1976)
- Sandler, M., Youdin, M.B.H.: Promotion of 4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol formation in man by reserpin.
Nature 217, 771-772 (1968)
- Schanberg, S.M., Schildkraut, J.J., Breese, G.R., Kopin, I.J.: Metabolism of normetanephrine- H^3 in rat brain. Identification of conjugated 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol as the major metabolite.
Biochem. Pharmacol. 17, 247-254 (1968 a)
- Schanberg, S.M., Breese, G.R., Schildkraut, J.J., Gordon, E.K., Kopin, I.J.: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate in brain and cerebrospinal fluid.
Biochem. Pharmacol. 17, 2006-2008 (1968 b)
- Schildkraut, J.J., Kety, S.S.: Biogenic amines and emotion.
Science 156, 21-30 (1967)

- Schildkraut, J.J., Draskóczy, P., Lo, P.S.: Norepinephrine pools in rat brain: differences in turnover rates and pathway of metabolism.
Science 172, 587-589 (1971)
- Segal, D.S., Knapp, S., Kuczenski, R.T., Mandel, A.J.: The effects of environmental isolation on behavior and regional rat brain tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase activities.
Behav. Biol. 8, 57-63 (1973)
- Selye, H.: Stress in health and disease. Boston: Butterworth 1976
- Sharman, D.F.: Changes in the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine (dopamine) in the striatum of the mouse induced by drugs.
Br. J. Pharmacol. Chemother 28, 113-163 (1966)
- Stahl, E.: Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl. p. 357, Heidelberg: Springer Verlag 1967
- Stone, E.A.: Stress and catecholamines. In: Catecholamines and behavior, Vol. II (ed. A. Friedhoff), p. 31-72, New York: Plenum Press 1975
- Stone, E.A.: Central noradrenergic activity and the glycol sulfate metabolites of brain norepinephrine.
Life Sci. 19, 1491-1498 (1976)
- Sudgen, R.F., Eccleston, D.: Glycol sulphate ester formation from (C¹⁴) noradrenaline in brain and the influence of a COMT inhibitor.
J. Neurochem. 18, 2461-2468 (1971)
- Swahn, C.G., Wiesel, F.A.: Determination of conjugated monoamine metabolites in brain tissue.
J. Neural Transm. 39, 281-290 (1976)
- Thierry, A.M., Javoy, E., Glowinski, J., Kety, S.S.: Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 163-171 (1968)
- Thierry, A.M., Blanc, G., Glowinski, J.: Effects of stress on the disposition of catecholamines localized in various intraneural storage forms in the brain stem of the rat.
J. Neurochem. 18, 449-461 (1971)
- Tiplady, B., Killian, J.J., Mandel, P.: Tyrosine hydroxylase in various brain regions of three strains of mice differing in spontaneous activity, learning ability, and emotionality.
Life Sci. 18, 1065-1070 (1976)
- Turner, A.J., Illingworth, J.A., Tripton, K.F.: Simulation of biogenic amine metabolism in the brain.
Biochem. J. 144, 353-360 (1974)
- Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 367 (1971)
- Usdin, E., Snyder, S.H. (eds.): Frontiers in catecholamine research.
New York: Pergamon Press 1973
- Usdin, E., Kvetnansky, R., Kopin, I.J. (eds.): Catecholamines and stress.
New York: Pergamon Press 1976

- Vogt, M.: Functional aspects of the role of catecholamines in the central nervous system.
Br. med. Bul. 29, 168-172 (1973)
- Weiss, J.M., Stone, E.A., Harrel, N.: Coping behavior and brain norepinephrine level in rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 72, 153-160 (1970)
- Weiss, J.M., Glazer, H.I., Pohorecky, L.A.: Coping behavior and neurochemical changes - an alternative explanation for the original "learned helplessness" experiments. In: Animal models in human psychobiology, (eds. G. Serban, A. Kling), p.141-175, New York: Plenum Press 1976
- Welch, B.L., Welch, A.A.: Sustained effects of brief daily stress (fighting) upon brain and adrenal catecholamines and adrenal, spleen, and heart weights of mice.
Proc. Nat. Acad. Sci. 64, 100-107 (1969)
- Westerink, B.H.C., Korf, J.: Turnover of acid dopamine metabolites in striatal and mesolimbic tissue of the rat brain.
Europ. J. Pharmacol. 37, 249-255 (1976 a)
- Westerink, B.H.C., Korf, J.: Acidic dopamine metabolites in cortical areas of the rat brain: Localization and the effect of drugs.
Brain Res. 113, 429-434 (1976 b)
- Wren, J.J., Szczepanowska, A.D.: Chromatography of lipids in presence of an antioxidant, 4-methyl-2,6-di-tert.-butylphenol.
J. Chromatog. 14, 405-410 (1964)
- Yamabe, H., de Jong, W., Lovenberg, W.: Further studies on catecholamine synthesis in the spontaneously hypertensive rat: Catecholamine synthesis in the central nervous system.
Europ. J. Pharmacol. 22, 91-98 (1973)
- Zigmond, M.J., Wurtman, R.J.: Daily rhythm in the accumulation of brain catecholamines synthesized from circulating H³-tyrosine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 416-422 (1970)

I. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

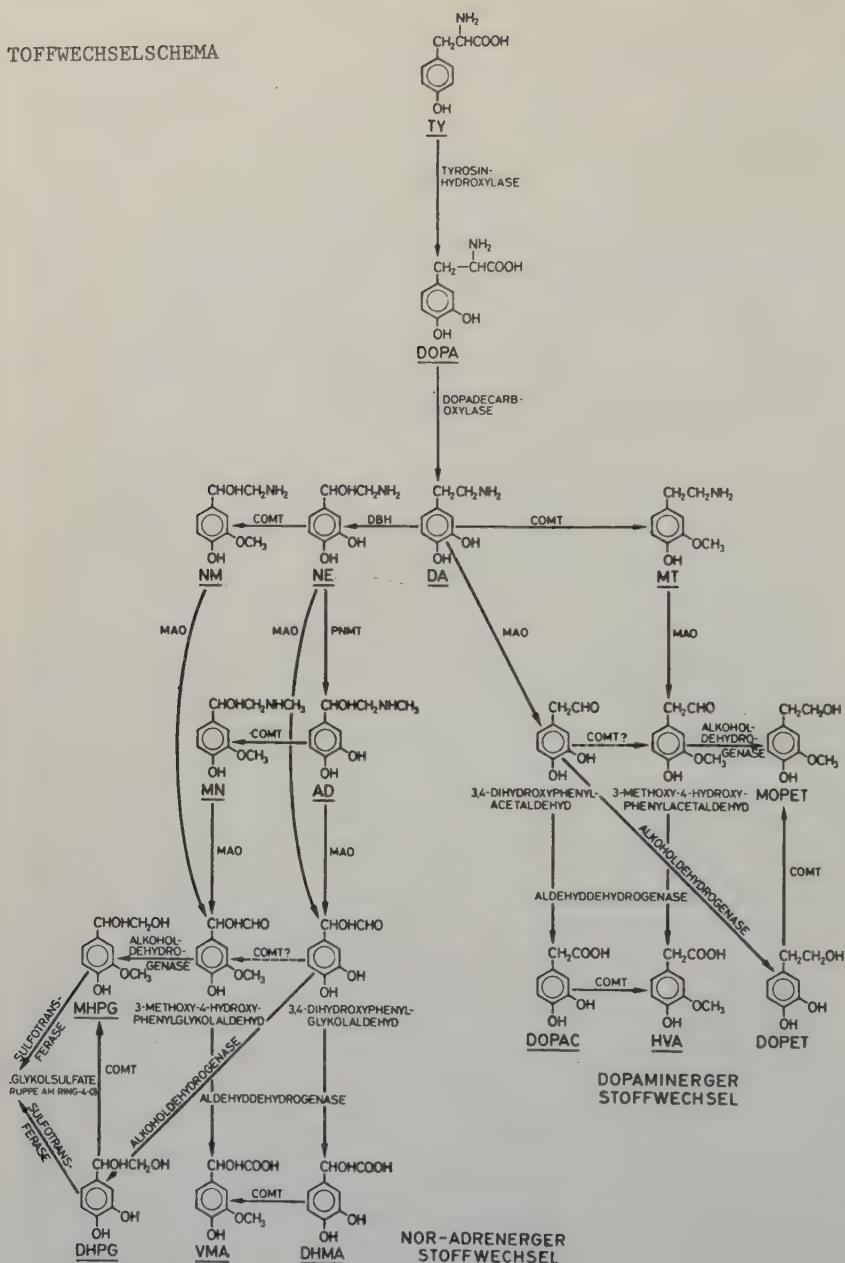
II. S

AD	Adrenalin
AMY	Amygdala
BAS	Basales Vorderhirn
BHT	2,6-Ditert-butyl-p-kresol (Antioxidanz)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase (EC 2.1.6.)
CE	Cerebellum
CO	Cortex
CPM	Zerfälle pro Minute (relativ)
DA	Dopamin (3-Hydroxytyramin)
DBH	Dopamin- β -Hydroxylase (EC 1.14.2.1.)
DHMA	3,4-Dihydroxymandelsäure
DHPG	3,4-Dihydroxyphenylglykol
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
DOPET	3,4-Dihydroxyphenyläthanol
DPM	Zerfälle pro Minute (absolut)
DPNA	Diazotiertes p-Nitroanilin
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
FCO	Frontaler Cortex
HIP	Hippocampus
HTH	Hypothalamus
HVA	Homovanillinsäure
LT	Lamina tecti
MAO	Monoaminoxidase (EC.1.4.3.4.)
ME	Mesencephalon
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol
MN	Metanephrin
MOPET	3-Methoxy-4-Hydroxyphenyläthanol
MT	3-Methoxytyramin
NE	Noradrenalin
NM	Normetanephrin
PNMT	Phenyläthanolamin-N-Methyltransferease (EC 2.1.1.)
SEP	Septum
TH	Thalamus
TY	Tyrosin
TYOH	Tyrosinhydroxylase (EC 1.14.3.a)
VMA	Vanillinmandelsäure
ZNS	Zentralnervensystem

PHENYL
(SULFATE)

Stof
im R
und :

TOFFWECHSELSHEMA



fwechsel der Katecholamine. Die unterstrichenen Verbindungen wurden
 ahmen dieser Arbeit bestimmt. Zeichnung nach DOCUMENTA GEIGY (1968)
 NAGATSU (1973)

III. MENGENMÄSSIGE VERTEILUNG DER KATECHOLAMINE, IHRER VORSTUFEN UND EINIGER METABOLITE IM ZNS VON SÄUGETIEREN

Substanz	Menge	bei	in	Methode	Autoren
TY	16,5 µg/g	Ratte	Corpus striatum	Fluorometrie	Carlsson et al., 1976
DOPA	6,7-13,8 ng/g	Ratte	Gesamthirn	Mikrowellen + Fluorometrie	Lindqvist et al., 1975
DA	5,25 µg/g	Ratte	Corpus striatum	Fluorometrie	zit. in Holzbauer und Sharman, 1972
MT	28,00 ng/g	Ratte	Gesamthirn	Fluorometrie	Kehr, 1976
DOPAC	0,79 µg/g	Ratte	Corpus striatum	Fluorometrie	Westerink und Korf, 1976b
HVA	0,45 µg/g	Ratte	Corpus striatum	Fluorometrie	Westerink und Korf, 1976b
NE	0,71 µg/g	Ratte	Corpus striatum	Fluorometrie	zit. in Holzbauer und Sharman, 1972
VMA	1,02 ng/ml	Mensch	Cerebrospinalflüssigkeit	GC/MS	Jimmerson et al., 1975
DHPG	9,00 ng/g	Maus	Corpus striatum	GLC	Ceasar et al., 1974
MHPG	11,00 ng/g	Maus	Corpus striatum	GLC	Ceasar et al., 1974

GC/MS Kombinierte Gas-Massenspektrometrie
GLC Gaschromatographie

LEBENS LAUF

Ich wurde am 23. März 1947 als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Max Fuchs und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Klose, in München geboren. Im Herbst 1953 wurde ich eingeschult; trat nach fünf Volksschuljahren in das Rupprecht-Gymnasium, München, ein und absolvierte dort im Sommer 1967 das Abitur. Zum Wintersemester 1967/68 schrieb ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ein. Im Frühjahr 1972 legte ich in München die erste Staatsprüfung für das Lehramt an Gymnasien in den Fächern Biologie und Chemie ab. Im Mai 1972 begann ich mit der Anfertigung meiner Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. H. Autrum. Von 1972 bis 1975 war ich Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Zoologischen Institut der Universität München, seit 1975 bin ich Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am Lehrstuhl Tierphysiologie der Universität Bayreuth. Ich bin seit 1972 verheiratet und habe zwei Kinder.

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str 9b · Tel 0951/5 44 14